

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

NO 1

L'ELIXIR PARÉGORIQUE

Etude Critique et Pharmacologique

*Travail des Laboratoires de Pharmacodynamie (Pr. F. MERCIER)
et de Pharmacie (Pr. L. VIGNOLI)
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille*



THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE MARS 1941

PAR

MARGEOLET Henri

Ancien interne des Hôpitaux

*Ancien assistant de pharmacodynamie et Matière Médicale
à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Marseille*

Né le 1^{er} Septembre 1913 à Cavaillon (Vaucluse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
D'AIX-MARSEILLE (Mention Pharmacie)

Examineurs de la Thèse	}	MM. F. MERCIER	}	Président
		L. VIGNOLI		Assesseurs
		J. BALANSARD		
		J. DELPHAUT		

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1041

L'ELIXIR PAREGORIQUE

Etude Critique et Pharmacologique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'ELIXIR PARÉGORIQUE

Etude Critique et Pharmacologique

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE MARS 1941

PAR

NARGEOLET Henri

Né le 1^{er} Septembre 1913 à Cavaillon (Vaucluse)

Ancien interne des Hôpitaux

*Ancien assistant de pharmacodynamie et Matière Médicacale
à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Marseille*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
D'AIX-MARSEILLE (Mention Pharmacie)

Examineurs de la Thèse	{	MM. F. MERCIER	{	Président
		L. VIGNOLI		Assesseurs
		J. BALANSARD		
		J. DELPHAUT		

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1941

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mme PEROL

Professeurs

<i>Anatomie</i>	CORSY
<i>Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale.</i>	CORNIL
<i>Bactériologie</i>	ROUSLACROIX
<i>Chimie analytique et hydrologie</i>	RIMATTEI
<i>Chimie médicale</i>	ROCHE
<i>Clinique chirurgicale</i>	FIOLLE
<i>Clinique chirurgicale</i>	BOURDE
<i>Clinique exotique</i>	HECKENROTH.
<i>Clinique des maladies nerveuses</i>	ROGER
<i>Clinique médicale</i>	AUDIBERT
<i>Clinique médicale</i>	MATTEI
<i>Clinique médicale infantile</i>	GIRAUD
<i>Clinique obstétricale</i>	VAYSSIÈRE
<i>Clinique ophtalmologique</i>	AUBARET
<i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i>	BREMOND
<i>Clinique urologique</i>	CHAUVIN
<i>Histoire naturelle</i>	GABRIEL
<i>Histologie</i>	ROMIEU
<i>Hygiène générale et coloniale</i>	VIOLLE
<i>Médecine légale</i>	MOSINGER
<i>Parasitologie</i>	JOYEUX
<i>Pathologie interne</i>	MONGES
<i>Pharmacodynamie et Matière médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie</i>	VIGNOLI
<i>Physiologie</i>	COTTE
<i>Physique</i>	CHEVALLIER
<i>Thérapeutique</i>	GAUJOUX
<i>Stomatologie (Professeur sans chaire)</i>	BELTRAMI
<i>Physiologie (Professeur sans chaire)</i>	MALMEJAC

Chargé de cours

Clinique dermatologique VIGNE



Agrégés en exercice

MM. SAUTET
PIERI
JAYLE
MOIROUD
BERTHIER
POINSO
DUBOULOZ
BALANSARD
BRAHIC

MM. FIGARELLA
PAILLAS
ARNOUX
DELPHAUT
IMBERT
AUDIER
CHOSSON
SALMON
DOR
RECORDIER

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale DERRIEN

Chargés de Cours complémentaire

Anatomie descriptive et topographique SALMON
Chimie minérale ARNOUX
Médecine du travail PERIOT
Médecine opératoire DOR
Microbiologie BOYER
Obstétrique CHOSSON
Pharmacodynamie aux Pharmaciens DELPHAUT
Psychiatrie ALLIEZ
Toxicologie GUILLOT
Neuro-Chirurgie ARNAUD

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE LE PROFESSEUR F. MERCIER

*Professeur de Pharmacodynamie et Matière Médicale
à la Faculté de Médecine de Marseille*

Qui m'a fait l'honneur de présider mon Jury
de Thèse.

Qu'il veuille bien recevoir l'hommage respec-
tueux de mon admiration et l'expression de ma
profonde reconnaissance pour la bienveillance dont
il a fait preuve à mon égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. VIGNOLI

Qui m'a toujours fort aimablement reçu dans son Laboratoire. Témoinage de mon extrême gratitude pour les marques de sympathie et les précieux conseils qu'il m'a donnés en toutes circonstances.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. DELPHAUT

Qui m'a inspiré le sujet de cette Thèse et m'a prodigué ses directives et ses encouragements. Je l'en remercie bien sincèrement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. BALANSARD

Dont le brillant enseignement et la bienveillante
amitié m'ont guidé au cours de mes années
d'étude et d'internat. Je tiens à lui manifester
toute ma reconnaissance.

A MESSIEURS LES PHARMACIENS EN CHEF DES HÔPITAUX

DOCTEUR E.-H. ROUQUETTE

DOCTEUR L. LAFOND

PROFESSEUR J. BALANSARD

Dont j'eus l'honneur d'être l'interne.

AVANT PROPOS

Dans le travail que nous présentons, nous avons étudié les Elixirs parégoriques des diverses pharmacopées tant au point de vue pharmaceutique pur qu'au point de vue pharmacodynamique.

Ce médicament, en effet, bien qu'inscrit à la pharmacopée internationale, c'est-à-dire possédant une formule en quelque sorte standardisée, n'est pas préparé d'une façon identique par tous les pays. Il nous a paru intéressant de faire une étude critique de ces diverses formes à la lumière de certaines analyses ou de certains tests que nous avons appliqués à chacun d'eux.

Nous avons adopté le plan suivant :

- Nous verrons tout d'abord comment la formule de l'Elixir parégorique a évolué à travers le temps et les pays, et, si depuis de nombreuses années elle paraît contenir partout les mêmes constituants, nous constaterons qu'il est rare de trouver deux formules rigoureusement identiques dans les différents Codex actuels.

Dans une deuxième partie, nous ferons l'étude physico-chimique des Elixirs parégoriques étrangers. Nous rechercherons particulièrement parmi les nombreux procédés de dosage de la morphine ceux qui peuvent être considérés comme les plus rigoureux en même temps que les plus facilement applicables à cette préparation, qui en contient fort peu.

L'étude pharmacodynamique des principales formules constituera enfin la troisième partie : nous rechercherons par l'action du produit sur l'intestin isolé de chien chloralosé les différences d'activité de ces préparations.

PREMIÈRE PARTIE

Historique et Formules

HISTORIQUE ET FORMULES

« Inconnu il y a peu de mois encore, de la jeune génération médicale et oublié par la plupart des médecins mûris dans la profession, l'Elixir parégorique vient d'être subitement mis en relief à l'occasion du choléra, par une de nos sommités thérapeutiques et élevé même à la hauteur d'un produit de synthèse », ainsi s'exprimait Carles (1), qui signalait cette réapparition en 1892. Depuis, ce médicament galénique a toujours été utilisé en France, comme calmant des spasmes intestinaux et comme antidiarrhéique, on peut même dire qu'il a été adopté par la plupart des pharmacopées du monde, puisque notre Codex indique son inscription dans 21 pharmacopées sur 25.

Historique.

L'origine de cette ancienne préparation est assez délicate à établir.

Le terme de « parégorique » est employé dans les anciens recueils de pharmacie comme synonyme de « anodin », c'est-à-dire de médicament destiné à calmer la douleur. C'est ainsi que dans la Pharmacopée Universelle de Lemery (2), dont la première édition remonté à 1697, l'auteur fait dériver le mot « parégorique » du grec $\alpha \gamma \omega \rho \alpha$, ou du latin « oratio », et indique que sous ce nom on utilise « un remède consolant et adoucissant la douleur ». Il en est de même dans les éditions successives de cet ouvrage ; en 1763 cependant, on lui donne pour origine le verbe $\pi \alpha \rho \eta \alpha \omicron \rho \epsilon \omega$, je calme, j'adoucis, ce qui ne fait que préciser la première définition.

Mais comme l'indique Collard (3), aucun de ces ouvrages ne contient une composition d'Elixir parégorique, et s'il faut

(1) Carles (P.), J. P. C., 1892, T. 26, p. 450.

(2) Lemery (N.), Pharmacopée Universelle, Paris 1697.

(3) Collard, Thèse doct. Pharmacie, Montpellier, 1913.

en croire Kilmer (4), cette formule serait d'origine suédoise. Elle contenait primitivement du miel, de la réglisse, du camphre, de l'huile de séné et du sel de tartre. Elle est bien différente de celle adoptée par la suite, et seul, le camphre a persisté.

Stevens (5) précise que la première formule officinale désignée sous le titre d'Elixir parégorique, se trouve dans l'édition de 1747 du *New Pharmacopoeia of the Royal college of Physicians*.

Elle était ainsi composée :

Acide benzoïque :	1 dragme
Opium :	1 dragme
Camphre :	2 scrupules
Essence d'anis :	1/2 dragme
Alcool rectifié :	2 lb

Cela tendrait à prouver que, dans sa forme actuelle, cette préparation est d'origine anglaise. Cette formule ne devait pas tarder à se répandre et le *Dispensarium Borusso — Brandenburgicum* de 1758 — cité par Collard contient un Elixir parégorique composé avec les mêmes drogues : l'acide benzoïque est désigné sous sa dénomination, fort courante alors, de fleurs de benjoin. A pareille époque, on trouve dans les nombreuses pharmacopées des Principautés allemandes des formules analogues.

Si nous revenons à la Suède, nous trouvons dans son premier Codex de 1775, une composition presque identique aux précédentes de l'Elixir parégorique ; dans l'édition de 1821, cette préparation porte la dénomination supplémentaire de « teinture d'opium camphrée » et on précise que l'on doit : utiliser la poudre d'opium à la place de l'opium brut, l'alcool dilué, et laisser macérer huit jours au lieu de quatre.

Dans l'édition de 1788, du *New Pharmacopoeia of the Royal College of Physicians*, l'Elixir parégorique porte aussi la dénomination explicative qui en précise les composants et qui désormais l'accompagnera toujours. En 1803, Swediaur, dans sa *Pharmacopée Universelle*, en fait mention.

En France, on ne trouve rien avant 1826 ; cette année-là, Fée (6), dans son « Code pharmaceutique », en donne trois

(4) Kilmer, *Amer. Journ. of Pharmacy*, 1918, 90, p. 418.

(5) Stevens, *Pharm. Journ.*, Londres, 1923, II, p. 110.

(6) Cité par Carles.

formules : celle de Londres contenant du camphre et 0,6 % d'opium brut, celles de Dublin et d'Edimbourg qui sont safranées et contiennent de l'essence d'anis et de l'ammoniaque, et 1,6 % d'opium. En 1828, Henry et Guibourg, dans leur « Pharmacopée raisonnée », décrivaient ainsi ces trois teintures, en précisant que celle de Dublin était préparée avec un extrait alcoolique d'opium.

On ne peut donc être étonné de trouver dans l'édition de la Pharmacopée française de 1837, la première, qui mentionne cette préparation, la formule d'Edimbourg :

Opium :	2 dragmes	8 gr.
Fleur de benjoin :	3 dragmes	12 gr.
Safran :	3 dragmes	12 gr.
Huile volatile d'anis :	1 dragme	4 gr.
Alcool à 30° :	11 onces	330 gr.

Comme l'indiquent MM. Vignoli et Delphaut dans leurs « Notes sur les Elixirs parégoriques de la pharmacopée française » (7) à partir de 1866, notre Codex adopte une formule dite de Dublin, qui ne comporte ni safran, ni ammoniaque :

Extrait d'opium :	3 gr.
Acide benzoïque :	3 gr.
Huile volatile d'anis :	3 gr.
Camphre :	2 gr.
Alcool à 60° :	650 gr.

Dans les deux dernières éditions de notre Pharmacopée nationale, la composition de ce médicament, appelé encore : Teinture d'opium benzoïque ou Teinture d'opium camphrée est la suivante :

Poudre d'opium :	5 gr.
Acide benzoïque :	5 gr.
Essence d'anis :	5 gr.
Camphre :	2 gr.
Alcool à 60° :	985 gr.

Dans les différents pays, la formule s'est également modifiée, nous trouvons ainsi une vieille préparation américaine, dite « Elixir parégorique de la Pharmacopée de New-York », contenant :

(7) Vignoli et Delphant, B. S. P., 1939, T. 49, p. 160-167.

Opium :	3,88 gr.
Camphre :	2,58 gr.
Acide benzoïque :	3,88 gr.
Essence d'anis :	3 gr.
Miel :	62 gr.
Alcool dilué :	946 gr.

bien différente par son miel des formules actuelles.

Tandis que l'édition de 1870 du « Dorvault » porte « c'est un médicament très peu usité en France », le même ouvrage indique en 1928, « c'est la préparation d'opium la plus usitée chez les Anglais ». Comme nous l'avons déjà dit, on trouve sa formule dans presque tous les Codex, seules, quatre pharmacopées de l'Europe centrale ne le mentionnent pas : Italie, Yougoslavie, Hongrie, Autriche. Quoiqu'il en soit, à partir de 1900, la nature des cinq constituants de l'Elixir, exception faite pour la forme galénique de l'opium, paraît invariable dans tous les pays.

Par contre, comme nous allons le voir, les doses de ces drogues subissent d'assez grandes fluctuations.

Pendant plus d'un siècle, on a cherché à réaliser chez tous les peuples l'unité d'action des médicaments. L'opium et ses préparations paraissent être les produits qui, plus que tous les autres, ont suscité les travaux qui aboutirent à la Conférence Internationale de Bruxelles de 1902. C'est ainsi que les prescriptions de ce Congrès sont pour l'Elixir parégorique :

Tinctura opii benzoïca
teneur en morphine 0,05 %

Formules actuelles :

Nous avons donc à voir 20 formules étrangères d'Elixir parégorique (8).

Nous verrons d'abord les formules des Pharmacopées qui, comme la nôtre, utilisent la poudre d'opium :

(8) *Codex medicamentarius gallicus*, 1937, tome II, p. 298. Elixir parégorique, pharm. etc. : All., Arg., Bel., Bré., Chil., Dan., Esp., E.-U., Fin., G.-Br., Grè., Hel., Hol., Jap., Mex., Nor., Por., Ron., Suè., U.R.R.S.S.

Pharmacopée grecque
1909 (9)

Poudre d'opium : 1 gr.
Essence d'anis : 1 gr.
Camphre : 2 gr.
Acide benzoïque : 4 gr.
Alcool à 60° : 192 gr.

Pharmacopée chilienne 1905

Acide benzoïque : 1 partie
Camphre : »
Essence d'anis : »
Poudre d'opium : »
Alcool dilué (10) : 196 parties

Pharmacopée des Etats-Unis
1936

Poudre d'opium : 4 gr.
Acide benzoïque : 4 gr.
Camphre : 4 gr.
Essence d'anis : 4 cc
Glycérine : 40 cc
Alcool dilué (11) :
q.s.p. 1.000 cc

Pharmacopée japonaise 1921

Opium : 1 partie
Acide benzoïque : 4 parties
Camphre purifié : 2 parties
Essence de fenouil : 1 partie
Alcool dilué (12) : 192 parties

Seule la pharmacopée japonaise ne se sert donc pas d'une poudre d'opium titrée, suivant la convention internationale, à 10 % de morphine, mais d'opium brut.

De nombreuses formules contiennent de la teinture d'opium. Bien entendu, cette teinture est, elle-même, préparée de diverses manières :

— la plupart des Codex prescrivent une macération ou une lixiviation de poudre d'opium avec un alcool de titre variable ;

— un autre fait faire une simple solution d'extrait d'opium (à 20 % de morphine) dans un alcool dilué, comme l'indique notre pharmacopée.

Parmi les premières, nous trouvons :

(9) Les éditions des pharmacopées étrangères sont celles indiquées par le Codex français 1937, Tome I, p. 596.

(10) Alcool dilué : contient 62,5 % en poids d'alcool absolu ; alc., 2 part. ; eau, 1 part.

(11) Alcool dilué : 49° ; contient 43 à 46 % en volume d'alcool absolu.

(12) Alcool dilué : contient 60 à 61 % d'alcool éthylique pur ; alcool pur, 7 parties ; eau, 3 parties.

<i>Pharmacopée anglaise 1932</i>	<i>Pharmacopée allemande 1926</i>
Teinture d'opium : 50 cc	Anéthol : 1 partie
Acide benzoïque : 5 gr.	Camphre : 2 parties
Camphre : 3 gr.	Acide benzoïque : 4 parties
Essence d'anis : 3 cc	Teinture d'opium : 10 parties
Alcool à 60° : q.s.p. 1.000 cc	Alcool à 70° : 183 parties

<i>Pharmacopée belge 1930</i>	<i>Pharmacopée brésilienne 1926</i>
Teinture d'opium : 50 gr.	Acide benzoïque : 5 gr.
Acide benzoïque : 5 gr.	Camphre : 5 gr.
Camphre : 3 gr.	Essence d'anis : 5 cc
Anéthol : 2 gr.	Glycérine : 50 cc
Alcool à 70° : 940 gr.	Teinture d'opium : 50 cc
	Alcool dilué (13) : q.s.p. 1.000 cc

<i>Pharmacopée danoise 1933</i>	<i>Pharmacopée finlandaise 1914</i>
Essence d'anis : 2 gr.	Essence d'anis : 1 gr.
Camphre : 3 gr.	Camphre : 1 gr.
Acide benzoïque : 5 gr.	Acide benzoïque : 2 gr.
Teinture d'opium : 50 gr.	Teinture d'opium : 5 gr.
Alcool dilué (14) : 940 gr.	Alcool dilué (15) : 91 gr.

<i>Pharmacopée hollandaise 1926</i>	<i>Pharmacopée norvégienne 1914</i>
Essence d'anis : 1 gr.	Essence d'anis : 2 gr.
Camphre : 2 gr.	Camphre : 3 gr.
Acide benzoïque : 4 gr.	Acide benzoïque : 5 gr.
Teinture d'opium : 10 gr.	Teinture d'opium : 50 gr.
Alcool dilué (16) : 183 gr.	Alcool dilué (17) : 940 gr.

(13) Alcool dilué: mélange à parties égales d'alcool à 95° et d'eau. = 46,5%.

(14) Alcool dilué=60 à 62 %.

(15) Alcool dilué=70°.

(16) Alcool dilué: environ 70°.

(17) Alcool dilué: environ 70°.

<i>Pharmacopée roumaine 1926</i>		<i>Pharmacopée suédoise 1925</i>	
Acide benzoïque :	5 gr.	Essence d'anis :	2 gr.
Camphre :	5 gr.	Camphre :	3 gr.
Essence d'anis :	5 gr.	Acide benzoïque :	5 gr.
Teinture d'opium :	50 gr.	Teinture d'opium :	50 gr.
Alcool à 70° :	935 gr.	Alcool dilué (18) :	940 gr.

Pharmacopée de l'U. R. R. S. 1934

Essence d'anis :	1 gr.
Camphre :	2 gr.
Acide benzoïque :	4 gr.
Teinture d'opium :	10 gr.
Alcool à 70° :	183 gr.

Toutes ces teintures contiennent naturellement 1 % de morphine (convention internationale), mais elles sont de titre alcoolique variable :

Angleterre }
 Allemagne } environ 45 % en volume d'alcool absolu
 Brésil }

Belgique, Hollande, Roumanie : alcool à 70°.

Danemark : environ 60 % d'alcool absolu.

Finlande : mélange de 70° d'alcool à 90° et 30 gr. d'eau.

Norvège : mélange de 312 part. d'eau et 624 part. d'alc. à 95°.

Suède : mélange de 68 gr. d'alcool à 90° et 26 gr. d'eau.

U.R.S.S. : mélange à parties égales d'alcool à 70° et d'eau.

C'est la pharmacopée espagnole qui utilise la teinture d'extrait d'opium suivant la formule :

Pharmacopée espagnole 1930

Elixir parégorique :	Teinture d'opium :
Acide benzoïque : 5 gr.	Extrait d'opium : 5 gr.
Camphre : 5 gr.	Alcool à 70° : 95 gr.
Essence d'anis : 5 gr.	
Teinture d'opium : 50 gr.	
Alcool à 70° : 935 gr.	

Il nous reste un dernier mode de préparation de l'Elixir parégorique : à partir de l'extrait d'opium.

C'est celui des pharmacopées suivantes :

(18) Alcool dilué: environ 70°.

<i>Pharmacopée suisse 1934</i>	<i>Pharmacopée portugaise 1936 (19)</i>
Extrait d'opium : 2,5 parties	Extrait d'opium : 2,5 gr.
Acide benzoïque : 5 parties	Acide benzoïque : 5 gr.
Alcool camphré: 50 parties	Essence d'anis : 5 gr.
Ess. de badiane: 5 parties	Camphre : 5 gr.
Alcool : 500 parties	Alcool à 70° : q.s.p. 1.000 gr.
Eau : 437,5 parties	

Pharmacopée mexicaine 1925

Extrait d'opium :	5 gr.
Acide benzoïque :	5 gr.
Essence d'anis :	5 gr.
Camphre :	3 gr.
Alcool à 60° :	q.s.p. 1.000 cc

Nous n'avons pu connaître la formule de l'Elixir parégorique de la pharmacopée argentine de 1928. Voici, à titre documentaire, la formule de l'édition du Codex argentin de 1898, que possède la bibliothèque de la Faculté de Pharmacie de Paris :

Extrait d'opium :	3 gr.
Acide benzoïque :	3 gr.
Essence d'anis :	3 gr.
Camphre :	2 gr.
Alcool à 60° :	650 gr.

Cette formule est identique à celle de la pharmacopée de Dublin, qui avait été adoptée par les Codex français de 1866 et 1884, et dont l'étude a déjà été faite (20).

Pour la préparation de ces Elixir parégoriques et de ces teintures d'opium, nous avons suivi le « *modus operandi* » indiqué dans chaque pharmacopée.

Pour l'opium, nous avons utilisé une poudre séchée à + 60° et titrant 10 % de morphine anhydre (21).

Nous constatons qu'on part indifféremment de l'opium

(19) La pharmacopée portugaise contient aussi une teinture d'opium camphrée, qui ne peut être assimilée à l'Elixir parégorique, elle est réservée à l'usage externe et sa composition est la suivante :

Extrait d'opium :	50
Camphre :	75
Savon :	75
Alcool à 65° :	1000

(20) Vignoli et Delphaut, B.S.P., 1939, p. 160-167,

(21) Yvon, J.P.C., 1907, p. 346.

l'extrait d'opium pour la fabrication de ces drogues, et pour brut, de la poudre d'opium, de la teinture d'opium et de obtenir le titre de 6 gr. 05 % en morphine. Une seule exception : le Mexique qui emploie une dose d'extrait d'opium telle que le produit final doit contenir 0,10 % de morphine.

Les variations constatées ne portent pas que sur l'opium elles portent aussi sur les produits secondaires de la préparation, les adjuvants. La quantité d'acide benzoïque est de 20 gr. pour .000 dans quelques formules et le plus souvent de 5 gr. pour 1.000. La quantité de camphre varie de 2 à 10 gr. pour 1.000. Enfin, l'essence d'anis est utilisée à la dose de 2 à 10 gr. pour 1.000, suivant les pays, mais le Japon la remplace par l'essence de fenouil, la Suisse par l'essence de badiane, la Belgique et l'Allemagne par l'anéthol:

Le véhicule utilisé est toujours l'alcool, son titre varie cependant de 45 à 70°.

Nous avons résumé dans le tableau suivant les quantités de ces produits :

*

**

	Acide Benzoïque	Camphé	Essence d'Auis	Alcool Poids ou Volume	Degré
FRANCE	5	2	5	985	60
CHILI	5	5	5	980	60
GRECE	20	10	5 Fenouil	960	60
JAPON	20	10	5	960	60
ETATS-UNIS	1	4	4cc	qsp 1000cc glycérine	50
BRESIL	5	5	5cc	qsp 1000cc glycérine	46
U. R. S. S.	20	10	5	915	70
HOLLANDE	20	10	5 Anéthol	915	70
ALLEMAGNE	20	10	5	915	70
ANGLETERRE	5	3	3cc Anéthol	qsp 1000cc	60
BELGIQUE	5	3	2	940	70
ROUMANIE	5	5	5	935	70
SUEDE	5	3	2	940	60
DANEMARK	5	3	2	940	70
NORVEGE	5	3	2	940	65
FINLANDE	20	10	10 Badiane	910	70
SUISSE	5	5	5	982.5	45
ESPAGNE	5	5	2	935	70
PORTUGAL	5	5	5	982.5	70
MEXIQUE	5	5	5	982	60

(22) Ces chiffres sont des grammes pour 1.000 gr. d'Elixir parégorique, sauf indication contraire.

Nous constatons, en définitive, que presque toutes ces formules sont différentes entre elles.

Il est des compositions tout à fait particulières, par la présence de glycérine, comme celles des États-Unis et du Brésil. Elles sont différentes encore par la proportion de leurs composants et leur mode de préparation qui n'est pas le même dans ces deux pays.

Les teintures hollandaise, allemande et russe, très chargées en produits secondaires, sont en apparence très voisines, mais tandis que l'allemande contient de l'anéthol, la russe est préparée avec une teinture tout à fait différente au point de vue titre alcoolique. De même, l'elixir finlandais contient une double dose d'essence d'anis. Les formules grecque et japonaise sont du même type, mais l'essence de fenouil remplace l'essence d'anis au Japon.

Les formules française et chilienne ne diffèrent que par le poids de camphre, la formule roumaine est analogue, mais elle contient de l'alcool d'un titre plus élevé, et de la teinture d'opium.

Les variations ne sont quelquefois pas bien grandes, on peut même dire qu'il y a des types de préparation communs à plusieurs pays, tel que le type scandinave. Seul l'alcool varie, et dans de faibles limites, entre les elixirs du Danemarck, de la Norvège et de la Suède. Ce titre alcoolique est aussi variable pour la préparation des teintures d'opium correspondantes. Ces faibles différences peuvent cependant amener un changement dans la quantité d'alcaloïdes, donc dans l'activité du produit.

L'Elixir parégorique anglais, malgré sa composition analogue à bien d'autres teintures, est dosé en poids ou en volume, selon les ingrédients. Le belge est peu différent du type scandinave, mais contient de l'anéthol.

L'elixir suisse est particulier par son essence de badiane; quant au mexicain, nous l'avons déjà vu, c'est son titre en opium qui le caractérise.

Seules les formules espagnole et portugaise paraissent identiques.

La question de l'Elixir parégorique a suscité différents travaux qui nous ont conduits dans cette étude : la formule

du Codex de 1884 était déjà critiquée par A.Manseau (23), tandis que celle du Codex de 1908 fut surtout analysée par Jean Chartier (24). Collard, en 1913, Stevens, en 1923, étudièrent les préparations opiacées des principaux pays. Dernièrement, nous l'avons vu, MM. Vignoli et Delphaut reprenaient l'étude des formules successives de cette teinture dans la pharmacopée française.

(23) Manseau, B. Soc. P., Bordeaux, 1909, 48, p. 168-172,

(24) Chartier, J. P. C. 1926, 3, p. 362-366,

DEUXIEME PARTIE

Etude physico-chimique

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

Les différences constatées dans les formules de ces pays nous ont conduits à étudier les principales constantes qui peuvent permettre l'identification de cette préparation, les caractères organoleptiques n'étant pas suffisants.

D'une façon générale, on peut dire simplement que : c'est un liquide jaune brun clair, à odeur d'anis et de camphre, à saveur douceâtre et à réaction acide.

Tout d'abord, les essais physiques :

Détermination de la densité.

Nous avons opéré par la « méthode du flacon », à la température de $+ 15^{\circ}$.

Les chiffres obtenus, groupés dans le tableau page 33, montrent que la densité varie, d'une façon générale, en raison inverse du degré alcoolique du véhicule utilisé, ce qui est logique. Ces chiffres sont compris dans les limites que donnent certains Codex, comme les Codex français, hollandais, russe, suédois, norvégien. Ainsi, pour la pharmacopée suédoise, la densité de l'Elixir parégorique doit être comprise entre 0,894 et 0,904, pour la pharmacopée norvégienne, entre 0,900 et 0,910, etc...

Détermination de l'extrait sec à $+100^{\circ}$.

La prise d'essai de 10 gr. est placée dans une capsule de nickel tarée, puis maintenue au bain-marie bouillant pendant deux heures et à l'étuve à 100° pendant 4 heures (1). Le résidu sec est ensuite pesé et le résultat, donné pour 100 gr. de produit.

On constate que l'extrait sec est proportionnel aux principes dissous. Les chiffres élevés sont donnés par les prépa-

(1) Nous avons suivi la technique donnée par J. Charatier.

rations qui renferment de fortes quantités d'acide benzoïque et une teinture d'opium de faible titre alcoolique. Le poids d'extrait sec est naturellement très supérieur dans les elixirs des Etats-Unis et du Brésil qui contiennent de la glycérine.

Détermination des cendres sulfuriques.

L'extrait sec obtenu précédemment est additionné de 1 cm³ d'acide sulfurique concentré et porté au bain de sable sous une hotte. Quand la masse ne se boursoufle plus et ne dégage plus d'anhydride sulfurique, on calcine dans un four à moufle jusqu'à cendres blanches.

Les poids obtenus pour 100 gr. d'élixir sont très faibles, ce qui montre que la teneur en éléments minéraux est minime pour toutes les préparations.

Détermination du nombre de gouttes au gramme.

Cet essai est effectué avec le compte-goutte de Duclos à +15°. Il peut, pour une même préparation, ne pas être absolument constant. Le Codex français de 1908 indiquait 53 gouttes au gramme, celui de 1937 donne pour limites de 50 à 54 gouttes.

Nous avons vérifié que ce nombre suivait une courbe inverse à celle de la densité, et que pour tous les Elixirs parégoriques il était compris entre des limites restreintes : de 48 à 56.

Détermination de l'indice d'eau.

Suivant une technique analogue à celle de Domergue (2), nous avons placé 10 cc d'Elixir parégorique dans un tube à essai de 20 m/m de diamètre et laissé tomber goutte à goutte, en agitant, de l'eau distillée contenue dans une burette graduée jusqu'à trouble persistant. Nous avons obtenu ainsi un chiffre, coefficient ou indice d'eau, qui est la quantité minima d'eau nécessaire pour amener un trouble dans 10 cc de teinture.

Le commencement du trouble varie suivant l'opérateur, mais cette méthode est tout de même à retenir ici, le liquide

(2) Domergue, Thèse, Paris 1892, p. 25, 26, 189.

étant peu coloré, la transformation apparaît nettement et prend même un caractère particulier en raison de la présence d'essence d'anis.

Les variations de température ne paraissent pas avoir de l'influence entre 10° et 20° sur ce coefficient, il n'en est pas de même avec de l'eau chaude qui retarde sensiblement l'apparition du trouble.

Cet indice varie en raison inverse de la proportion d'essence d'anis contenue dans la préparation, par contre il varie dans le même sens que le degré alcoolique. Mais d'autres influences interviennent :

Poids de camphre, nature de l'essence, préparation d'opium utilisée.

Si bien qu'il pourrait constituer une constante physique assez caractéristique pour chaque Elixir parégorique.

Les résultats des essais physiques pour chacune des formules étrangères sont groupés dans le tableau suivant.

Les chiffres indiqués représentent en général la moyenne de trois mesures :

	Densité	Extrait sec	Cendres	Nombre de gouttes au gramme	Indice d'eau
France	0,910	0,40	0,09	53	2,5
Chili	0,912	0,38	0,092	55	2,8
Grèce	0,925	0,48	0,105	54	4,6
Japon	0,917	0,45	0,10	53	4,8
Etats-Unis ...	0,945	2,20	0,107	49	1,2
Brésil	0,958	2,30	0,108	48	0,7
Russie	0,899	0,60	0,097	56	2,4
Hollande	0,895	0,64	0,095	56	5
Allemagne ...	0,895	0,70	0,093	55	4,2
Angleterre ...	0,905	0,39	0,08	54	3,7
Belgique	0,896	0,28	0,08	56	6
Roumanie ...	0,880	0,32	0,085	56	5,3
Suède	0,901	0,30	0,087	55	4
Danemark ..	0,914	0,37	0,09	53	3,8
Norvège	0,910	0,35	0,085	55	3,4
Finlande	0,885	0,52	0,095	53	3
Suisse	0,930	0,54	0,103	56	2,6
Espagne	0,877	0,40	0,09	56	4,5
Portugal	0,877	0,38	0,09	56	4,4
Mexique	0,908	0,43	0,10	54	3,2

Dosage du camphre et de l'acide benzoïque.

Ces produits peuvent être facilement dosés dans l'Elixir parégorique :

- le camphre par polarimétrie après distillation;
- l'acide benzoïque par alcalimétrie.

Nous pouvons adopter les techniques de J. Chartier :

Dosage du camphre.

On distille 40 gr. de teinture, préalablement diluée par une égale quantité d'eau et alcalinisée par un excès de soude pour empêcher l'entraînement de l'acide benzoïque.

On recueille de 35 à 38 cm³ de distillat et on complète à 40 cm³ avec de l'alcool à 95°. On examine au polarimètre, la déviation observée étant faible, on doit employer un tube de 5 décimètres. Dans ces conditions on obtient pour l'Elixir parégorique préparé suivant le Codex français, une déviation de $\pm 19'50''$. Connaissant le pouvoir rotatoire du camphre naturel, on peut calculer la proportion contenue dans 1.000 grammes.

Dosage de l'acide benzoïque.

A une prise d'essai de 10 gr. de teinture, on ajoute 10 cm³ d'alcool à 95° et 3 gouttes d'une solution de phénol-phtaléine. On fait tomber goutte à goutte une solution décimale de soude jusqu'à coloration rose persistante, nettement visible malgré la teinte jaune primitive de la liqueur.

1 cm³ de soude N/10 correspond à 0,0122 gr. d'acide benzoïque. Le chiffre obtenu correspond généralement à une légère erreur par excès pour l'acide benzoïque, erreur provenant sans doute de l'acidité de la poudre d'opium (acide méconique).

Ces produits se retrouvent donc intégralement par leur dosage, et nous savons qu'ils sont en proportions différentes, suivant les formules. Mais ces deux essais permettent de vérifier que les quantités de camphre et d'acide benzoïque sont bien celles prescrites par les formules officinales.

Un autre essai présente beaucoup plus d'intérêt, en raison de l'activité physiologique de la substance : c'est le dosage de la morphine.

Dosage de la Morphine.

Généralités. — Dans l'ensemble, les pharmacopées ne donnent pas de procédé de dosage de la morphine dans l'Elixir parégorique, seul le Codex anglais en indique un que nous étudierons. Par contre, si nous voulions appliquer à cette préparation un procédé général de dosage de la morphine dans l'opium, comme le procédé officinal français, il faudrait utiliser de trop grandes quantités de drogue, environ 1.200 cm³.

Nous allons rechercher, dans les méthodes signalées pour l'opium et les préparations opiacées, celle dont le principe paraît convenir le mieux à l'Elixir parégorique.

La question du dosage de la morphine a suscité d'innombrables travaux. Nous ne pourrions les passer tous en revue, mais il nous a paru cependant utile de faire un tour d'horizon de ce problème important et complexe et de donner un aperçu des méthodes proposées. En nous inspirant des études de ceux qui, comme E. Léger (3), ont procédé à une revue critique détaillée des principales techniques, nous allons essayer de trouver une méthode simple d'extraction et de dosage de cet alcaloïde dans cette préparation qui n'en renferme qu'une minime proportion.

D'après Axel Jernstad (4), le nombre des procédés de dosage de la morphine dans l'opium était, avant 1920, supérieur à 125. Ce nombre a évidemment encore augmenté depuis cette date. Les auteurs (5) qui ont fait une étude générale de la question s'accordent à déclarer que les procédés d'extraction peuvent se ranger en deux groupes principaux : ceux qui empruntent le procédé à la chaux, ou procédé d'Hager, et ceux qui suivent la méthode d'Helfenberg.

Dans le premier procédé, l'opium est traité par un lait de chaux : la morphine passe en solution avec quelques alcaloïdes solubles, tel que la codéine. Ces derniers sont enlevés par l'éther, tandis que la morphine est précipitée par l'ammo-

(3) E. Léger, A la recherche d'un procédé rigoureux de dosage de la morphine dans l'opium, B. S. P. 1937, p. 214, 366 et B. S. P. 1938, p. 193.

(4) Cité par E. Léger, B. S. P. 1937, p. 214.

(5) Debourdeaux, J. P. C. 1911, IV, p. 13, 65, 105 ; F. Reiners, Archiv. der Pharm., 1931, p. 509 ; A. Goris et J. Fourmont, B. S. P. 1932, p. 337, etc...

niaque, introduit sous forme de chlorure d'ammonium, et ensuite dosée. Ce procédé est utilisé par les pharmacopées française, anglaise, espagnole, hollandaise et japonaise. E. Léger l'attribue à Portes et Langlois (6), mais Sanchez (7) nous indique que l'emploi de l'hydrate de calcium pour la séparation de la morphine est dû à Robinet et a été successivement utilisé par Mohr, Courbe, Pelletier, Hager, Prescott, Portes et Langlois.

Dans l'ensemble, les autres pharmacopées utilisent la méthode d'Helfenberg : l'opium est épuisé par l'eau ou l'alcool dilué, l'extrait obtenu est soumis à une précipitation fractionnée par l'ammoniaque. Les alcaloïdes les moins solubles précipitent les premiers, tandis que la morphine est insolubilisée par une quantité plus importante d'alcali et débarrassée des alcaloïdes secondaires par l'éther. Elle est ensuite pesée ou dosée volumétriquement.

Les Etats-Unis mentionnent dans leur Codex un procédé lié à la fois à ces deux groupes : on emploie la méthode à la chaux sur un extrait aqueux d'opium.

Des modifications importantes ont été également signalées : précipitation de la morphine par le carbonate de sodium, extraction des alcaloïdes secondaires par la benzine.

Les auteurs pensent que le procédé à la chaux, utilisé d'ailleurs le plus souvent pour les expertises internationales, donne une quantité de morphine supérieure à celle fournie par l'autre procédé.

Des essais ont été tentés pour épuiser l'opium par un solvant organique en milieu alcalin suivant les méthodes générales d'extraction des alcaloïdes dans les drogues végétales. Pendant longtemps, devant l'insuccès des résultats, on a abandonné ces recherches, nous verrons cependant que plusieurs méthodes actuelles utilisent avec raison ces solvants dans des conditions particulières.

Enfin, de nombreux expérimentateurs ont préféré, pour doser de très faibles quantités de morphine, employer une méthode colorimétrique après extraction par un des procédés classiques.

(6) Portes et Langlois, Nouveau procédé pour le dosage rapide de l'opium, J. P. C. 1881, 4, p. 560; d'après E. Léger, B. S. P. 1934, p. 65.

(7) Sanchez, J. P. C. 1935, I, p. 366.

I — Critique des procédés généraux de dosage.

Dans l'ordre chronologique, nous citerons parmi les auteurs qui se sont occupés, depuis une date relativement récente, de la critique de ces procédés généraux de dosage :

Debourdeaux (8) qui, en 1910, signalait la présence dans l'opium de morphine insoluble dans l'eau. Cet auteur indiquait, en outre, que par les liquides alcalins, on pouvait extraire une quantité de morphine supérieure de 2 à 20 % à celle extraite par l'eau.

Collard (9), en 1913, notait la supériorité du procédé officinal français sur les procédés étrangers, l'écart établi par cet auteur était en moyenne de 10 % ; il signalait aussi que les corrections de calculs adoptées par la pharmacopée britannique donnaient des résultats inférieurs à ceux du procédé français.

La même année, Leclère (10) remarquait que la morphine n'était pas tout à fait insoluble dans l'eau en présence d'ammoniaque et estimait l'erreur par défaut à 7 % par le procédé du Codex.

En 1927, Magendie (11) et en 1929, Bonhoure (12) faisaient les mêmes remarques et reprenaient les travaux précédents.

Comparativement à la méthode à la chaux, Stuber et Klatjschkina (13) emploient une méthode de précipitation de la morphine par l'ammoniaque à un pH compris entre 8,9 et 9,2, en utilisant l'alcanine comme indicateur. Les auteurs déterminant par plusieurs essais la dose d'ammoniaque à ajouter, dose variable suivant les opiums, et ajoutant une correction pour la morphine qui reste en solution, arrivent par cette méthode d'Helfenberg modifiée, à trouver 5 % de plus que par le procédé à la chaux. Enfin, ils utilisent une méthode de précipitation de la morphine par le borate de sodium qui donnerait de meilleurs résultats encore et serait d'un emploi moins délicat que la précédente.

(8) Debourdeaux, B. S. P., juillet 1910 ; J. P. C., 1911, p. 13, 65, 105.

(9) Collard, Thèse Doctorat en Pharmacie, Montpellier 1913.

(10) Leclère, J. P. C. 1913, 7, 521.

(11) Magendie, Thèse Doctorat en Pharmacie, Bordeaux 1927.

(12) Bonhoure, Thèse Doctorat en Pharmacie, Lyon 1929 ; J. P. C. 1929, 2, p. 442.

(13) F. Stuber et Klatjschkina, Archiv. der Pharm. 1930, 268, p. 209-223 ; d'après J. P. C. 1931, II, p. 483 et B. S. P., 1932, p. 525.

Reiners (14), en 1931, publia une revue critique des dosages de morphine proposés pendant les dix années précédentes et conclut qu'il n'existe aucun procédé rigoureux pour l'essai de l'opium. De même, l'année suivante, Rusting (15) fit l'étude des principales méthodes connues, en indiquant les imperfections de chacune d'elles, et préconisa une technique simplifiée des procédés classiques.

Dans leurs « Aperçus critiques sur le dosage de la morphine dans l'opium par le procédé à la chaux », M. Goris et M^{lle} Fourmont (16) analysent et discutent l'application de cette méthode et de ses variantes dans ses diverses phases : préparation de la solution extractive, précipitation et isolement de la morphine, et dosage final, volumétrique ou pondéral. L'importance de ce procédé est également souligné par Baumgarten (17) qui montre que l'extraction de la morphine par la chaux est totale.

En 1934, Léger (18) reprend les diverses critiques du procédé à la chaux, signale une erreur due à une petite quantité de carbonate de chaux restant mélangée à la morphine et analyse le procédé qui devait devenir officinal avec le Codex de 1937, le procédé international de Van Ittalie (19). Enfin, en tenant compte de toutes les observations, l'auteur propose un dosage par le procédé à la chaux modifié et précisé.

En 1936, trois auteurs (20) démontrent qu'il est nécessaire de vérifier si la morphine d'un opium utilisé est intégralement soluble dans l'eau, condition supposée remplie par l'opium officinal avant de procéder au dosage par la méthode du Codex. Ils indiquent une technique pour cette vérification. Cet essai permet de fixer la formule des préparations opiacées telles que le laudanum de Sydenham ou l'Elixir parégorique.

(14) Cf. Léger, B. S. P. 1937.

(15) N. Rustings. Sur le dosage de la morphine dans l'opium. Ark. Pharm. U. B. D. Pharm. Ges. 1932, 270, 323, d'après J. P. C., 1933, I, p. 339 et B. S. P., 1937, p. 366.

(16) A. Goris et J. Fourmont, B. S. P. 1932, n. 337.

(17) Baumgarten M. G. Arch. Pharm. 1933, 271, 216; d'après J. P. C. 1934, II, n. 264.

(18) E. Léger, Sur le dosage de la morphine dans l'opium par le procédé à la chaux, B. S. P. 1934, n. 65, 385.

(19) Quarterly Journ. of Pharm. and Pharmacol., 1934, 7, n° 1, p. 122; d'après Pharm. Weekbl., 1934, 71, n. 4.

(20) H. Lestra, R. Jourdain, G. Van Moorlegheem, B. S. P. 1936, p. 630.

sans avoir à s'astreindre à un dosage sur le produit fini.

La même année, d'autres expérimentateurs (21) critiquent la méthode à la chaux en indiquant que l'extraction de la morphine n'est pas quantitative et que la correction à ajouter est tout à fait empirique.

II — Nouveaux procédés.

Parmi les très nombreux dosages de morphine dans l'opium, il est intéressant de rechercher ceux qui, s'écartant des méthodes classiques, ont été proposés depuis peu de temps. Nous allons voir rapidement les principaux procédés que nous avons trouvés publiés durant les vingt dernières années.

Tout d'abord, un microdosage colorimétrique que Heidnchka et Faul (22) qui en avaient déjà donné le principe pour les solutions de morphine, reprennent et appliquent à l'opium. Les auteurs, après une extraction au Soxhlet et une défécation à l'acétate de plomb, préconisent deux réactions colorées :

— celle de Georges et Gascard (23), basée sur la réduction de l'acide iodique et apparition d'une teinte jaune. Réaction sensibilisée par l'ammoniaque et qui permet de doser des solutions de concentration allant de 1 pour 5.000 à 1 pour 16.000 ;

— celle donnée par le réactif de Marquis (réactif sulfoformolé), qui laisse apparaître une teinte bleue violacée, dont les limites de sensibilité sont comprises entre 1 pour 1.400 et 1 pour 14.000.

En même temps, une autre réaction colorée quantitative est donnée par A.-L. Lautenschlager (24) : lorsqu'à une solution de sels de morphine, rendue alcaline par le carbonate ou bicarbonate de soude, on ajoute une solution aqueuse

(21) H. Baggesgaard-Rasumsen, K.-A. Jackero't et Jespersen. Le dosage de la morphine dans l'opium par le procédé à la chaux. *Pharm. Act. Helv.* 1936, II, 307-322; d'après J. P. C. 1928, 11, 83.

(22) Heidnshka et Faul. *Arch. der Pharm.* J. P. C. 1918, J. P. C. 1920, 7° S. 22, p. 32. Méthode pour la détermination quantitative de très petites quantités de morphine par voie colorimétrique.

(23) Georges et Gascard. *J. P. C.*, XVIII, p. 513.

(24) A.-L. Lautenschlager. La diazo-réaction de la morphine. *Chemical Abstracts*, J. P. C. 1920, 7° S., 21, p. 40.

à 2 % d'acide diazobenzène sulfonique, on obtient une coloration rouge qui passe à l'orangé et devient stable par acidification. La limite de sensibilité de cette réaction est de 1 pour 10.000.

L'année suivante, Trifon Ugarte (25) publie une méthode basée sur l'extraction de la morphine par l'alcool à 67° et, après séparation des résines, précipitation de l'alcaloïde par l'ammoniaque en présence d'éther. Le dosage final se fait par pesée.

Peu après, Jonescu Marin et Ichim (26) commencèrent par le dosage de la morphine une série de publications sur le dosage des alcaloïdes de l'opium par mercurimétrie. Les auteurs appliquèrent plus tard cette méthode aux trois autres alcaloïdes principaux, codéine, narcotine, papavérine, puis aux alcaloïdes synthétiques, enfin au « Pantopon ». Le dosage est basé sur la précipitation de ces produits par le réactif de Walzer-Meyer (iodomercurate de potasse). Le précipité est ensuite isolé par centrifugation et détruit par le mélange sulfo-nitrique. L'ion mercurique est enfin précipité par le nitroprussiate de sodium et titré par une solution décimale de chlorure de sodium. Un coefficient détermine la correspondance pour chacun des alcaloïdes.

En 1927, Magendie (27) indiqua un procédé colorimétrique de dosage de morphine dans les préparations opiacées basé sur la réaction oxycatalytique de Denigès (28). L'auteur a sensibilisé la réaction en utilisant comme catalyseur un mélange de solution de sulfate de cuivre et d'acide chlorhydrique à la place de la simple solution de sulfate de cuivre. Ce procédé est applicable à toutes les préparations opiacées, après décoloration par la chaux. Pour celles qui sont moins colorées, on emploie simplement un système de coloration

(25) Trifon Ugarte. Nouvelle méthode pratique et rapide pour le dosage de la morphine dans les opiums et quelques préparations opiacées. J. P. C. 1921, 1, p. 129.

(26) Jonescu, Marin et Ichim. J. P. C. 1924, 4, 533; Bull. Soc. Chim. Biol. 1928, 10, n° 7.

C. R. VI^e Congrès Chim. Industr., 1926; Bull. Soc. Chim. France, 1921, 1, n° 10, 1379.

J. P. C. 1927, 6, 300; 1928, 8, 258; 1929, 9, 570; 1931, 13, 12; 1931, 11, 51; 1937, 11, 49.

(27) Magendie. Thèse Doctorat Pharm. Bordeaux, 1927; Bull. Soc. Ph. Bordeaux 1927, p. 157.

(28) Denigès. Bull. Soc. Ph. de Bordeaux, 1910.

compensée pour faire la comparaison des teintes. Cette méthode convenant parfaitement pour l'Elixir parégorique, nous la verrons en détail à la fin de ce chapitre.

La même année, Briudle (29) rappelle le procédé de Nicholls et la technique colorimétrique de Georges (30) pour des quantités de morphine inférieures à 2 centigrammes, mais ces travaux rejoignent ceux de Heidnschka et Faul, exposés précédemment.

Laurence (31) donna, en 1930, le principe de son dosage iodométrique de la morphine. Cet alcaloïde est en effet précipité par l'iode sous forme de triiodure de morphine insoluble, ce sel peut être ensuite hydrolysé et l'iode libéré titré par une solution d'hyposulfite de sodium.

Sanchez (32) devait indiquer aussi le principe de son microdosage applicable aux solutions de chlorhydrate de morphine, nous le reverrons bientôt appliqué à l'opium.

Peu après, Bamford (33) reprenait la réaction oxycatalytique de la morphine et indiquait l'utilisation de plusieurs catalyseurs : solution de sulfate de cuivre (Denigès), fil de cuivre (Olivier), etc., pour obtenir une coloration rouge par l'eau oxygénée sur les solutions d'alcaloïde en présence d'ammoniaque.

A cette époque, des chimistes danois (34) utilisent pour séparer la morphine un solvant organique qui ne devait pas tarder à se répandre dans les nouveaux procédés de dosage de cet alcaloïde. Dans un mélange complexe des principes de l'opium en solution sodique (Tétrapon de la pharmacopée danoise), les auteurs dissolvent les alcaloïdes secondaires par le mélange éther-chloroforme, tandis qu'après avoir précipité la morphine par le chlorure d'ammonium, ils la séparent par

(29) H. Briudle. Dosage de faibles quantités de morphine. Pharm. Journ. 1927, 119, 608; d'après Chemical Abstr. 1928, 22, 2033, J. P. C. 1930, 1, p. 21.

(30) Georges. Analyst, 1906, 31, 265.

(31) Laurence. Dosage de la morphine, procédé applicable au dosage des tablettes ou pilules. J. P. C. 1930, 1, p. 336.

(32) J.-A. Sanchez. Microdosage colorimétrique des sels de morphine. Ann. Farm. Bioquímica 1930, 1, p. 37; d'après J. P. C. 1931, 11, p. 130.

(33) Bamford. Analyst. 1931, 56, 586, d'après chim. et ind. 1932 et J. P. C. 1933, 1, p. 384.

(34) H. Baggesgaard, Rasmussen et F. Reimers. Détermination de la morphine dans des mélanges de certains autres alcaloïdes de l'opium. Dansk Tidsskrift for Farmaci V, p. 21, 1931, d'après J. P. C. 1933, 1, p. 577.

le mélange, 3 volumes de chloroforme et 1 volume d'alcool isopropylique, qui paraît assez bien convenir à son extraction. L'alcaloïde est ensuite dosé par volumétrie.

Une méthode analogue est donnée en même temps par Kaellstroen (35) qui, se référant à un travail antérieur (36), utilise le même mélange de solvants organiques pour extraire la morphine et arrive à un dosage volumétrique rapide de cet alcaloïde pour des quantités de l'ordre de 5 centigrammes.

Kljatschkina et Stuber (37) font une solution aqueuse d'opium en milieu chlorhydrique et une extraction par une solution à 25 % de phénol dans le chloroforme. Après séparation du phénol, la morphine est précipitée dans la couche aqueuse par l'ammoniaque en présence de phénolphthaléine.

A la suite des remarques de Emmy Raith et Fritz Wischo (38), le procédé de dosage de la morphine par iodométrie fut modifié par Laurence et Labarre (39) et rendu applicable à l'opium. Ces auteurs procèdent d'abord à une extraction par la chaux hydratée et après avoir neutralisé par l'acide acétique, reprennent la technique iodométrique.

En 1935, Sanchez (40) appliquait aussi son précédent microdosage colorimétrique de la morphine dans les solutions de ses sels ; à l'opium, à la teinture et au sirop d'opium, enfin, au laudanum de Sydenham. Cette technique est basée sur la coloration bleu-indigo que donne le précipité de morphine par le réactif de Wavelet (acide phospho-molybdique) après addition d'ammoniaque. Ce procédé étant applicable à l'Elixir parégorique, nous le verrons en détail plus loin.

Une nouvelle méthode de dosage de la morphine dans l'opium devait retenir l'attention par la précision des résul-

(35) Kaellstroem. Dosage de la morphine dans les spécialités pharmaceutiques. *Svensk farm. Tidskrift*, 35, p. 485, 1931, d'après J. P. C., 1933, I, p. 166.

(36) Schulek. *Ber. Ung. Pharm. Ges.*, 6, p. 497, 1930.

(37) B. Kljatschkina et E. Stuber. *Arch. Pharm.* 1933, 271, p. 217, d'après J. P. C., 1934, II, p. 264. Une nouvelle méthode de dosage de la morphine, surtout pour les petites quantités.

(38) E. Raith et F. Wischo. *Pharmazentischer Monatsheften*, 1932.

(39) Laurence et Labarre. Dosage de la morphine par iodométrie. *J. P. C.*, 1931, II, p. 353.

(40) Sanchez. Microdosage colorimétrique de la morphine dans l'opium et ses préparations. *J. P. C.*, 1935, I, p. 366.

tats obtenus : celle de Mannich (41). Après avoir prescrit de mélanger l'opium à de la chaux hydratée et de reprendre le filtrat par une solution alcaline d'oxalate de potassium en milieu méthylique, l'auteur fait précipiter la morphine, dans une partie aliquote de la solution oxalique, sous forme d'éther-dinitrophénylique. Ce produit, très peu soluble en milieu méthylique, est repris par une solution titrée d'acide chlorhydrique et la morphine peut être ainsi dosée volumétriquement avec une grande exactitude.

Baggesgaard, Rasmussen et Reiners (42) devaient encore reprendre leurs travaux de dosage après extraction par le mélange chloroforme et alcool isopropylique, mais cette fois sur un extrait calcique ammoniacal, obtenu par le procédé à la chaux en opérant à pH=9. Malgré l'intérêt qu'il trouve à cette technique (43), Léger fait état, l'année suivante (44), de la méthode d'Eder et Wackerlin (45). Ces chimistes utilisent le même solvant, mais arrivent par des purifications successives et relativement simples à doser une morphine beaucoup plus pure que celle obtenue par la méthode danoise précédente.

Nous devons enfin signaler le dosage colorimétrique d'Hofman et Popovici (46). Il est basé sur la coloration bleue obtenue par action de l'acide silicomolybdique sur la morphine après alcalinisation. Cette réaction est donnée par toute préparation opiacée débarrassée des substances réductrices. La teinte obtenue est proportionnelle à la quantité de morphine, la comparaison est nette dans des limites assez larges.

La nouveauté et l'importance de ces procédés ne doivent pas nous faire oublier l'intérêt des méthodes antérieures (47).

(41) Mannich, Une nouvelle méthode de dosage de la morphine, en particulier dans l'opium, Arch. Pharm., 1935, 273, 97-113, 199 d'après J. P. C. 1937, II, p. 368.

(42) Baggesgaard, Rasmussen et Reiners, Dansk Tidss. Farm., 1935, 9, p. 229 d'après Quaterly Journ. of Pharm. and Pharmacology, 1936, 9, p. 312.

(43) Léger, B. S. P. 1937, p. 214.

(44) Léger, B. S. P. 1938, p. 193-200.

(45) R. Eder et Wackerlin, Quaterly Journ. of Pharm. and Pharmacology, 1937, 10, p. 684.

(46) Hofman et Popovici, Une nouvelle méthode colorimétrique pour le dosage de petites quantités de morphine, J. Pharm. Soc. Japan, 1936, 25, 74-76; J. P. C. 1938, I, p. 84.

(47) Méthodes de dosage de la morphine antérieures à 1913, Cf. Colard, Bibliographie de la Thèse, Montpellier 1913,

lorsqu'on veut étudier la question dans son ensemble. Mais devant une telle abondance de techniques, on ne peut que conclure avec Wallingford et Homeyer (48) qu'aucune des méthodes décrites jusqu'ici, y compris celle de la S. D. N., n'est satisfaisante. E. Léger, à la suite de sa longue étude, ajoute :

« 1) Aucune des méthodes connues ne permet de doser rigoureusement la morphine.

« 2) Les résultats qu'elles fournissent doivent toujours subir une correction.

« 3) Ce facteur de correction manque de fixité et varie avec les sortes d'opium. »

Nous ne pouvons mieux faire, cependant que de nous rallier encore aux conclusions de cet auteur :

« Malgré le peu de rigueur qu'elles présentent, les méthodes actuelles paraissent suffire aux besoins de la pharmacie, l'erreur qu'elles comportent se trouvant inférieure aux limites généralement accordées par les pharmacopées. Dans ces conditions, le mieux serait de s'en tenir aux méthodes qui, en même temps qu'elles comporteraient une exactitude suffisante, seraient les plus simples dans leur exécution. »

Procédés applicables à l'Elixir Parégorique.

Trois procédés, que nous avons déjà signalés, peuvent, dans ces conditions, permettre le dosage de la morphine dans l'Elixir parégorique.

Tout d'abord le procédé de Magendie, dont nous avons donné le principe.

La coloration de cette teinture opiacée étant peu marquée, l'emploi de la chaux est inutile comme décolorant. Par ailleurs, le camphre et l'essence d'anis retardant la réaction oxycatalytique, l'auteur conseille de les enlever par l'éther, dans lequel la morphine est insoluble.

On prépare le réactif suivant :

Solution de sulfate de cuivre à 3 % : 50 cm³

Acide chlorhydrique pur : 60 cm³

(48) Wallingford-Homeyer. Journ. of the amer. pharm. assoc, 1936, 25, p. 402 ; d'après J. P. C. 1937, p. 366,

et on utilise comme appareil permettant la comparaison colorimétrique avec un système de compensation des couleurs : le bloc de Walpole, qui contient quatre tubes à essai. Voici la technique :

« On mesure dans une éprouvette de 50 à 60 cm³, graduée en 1/2 cm³, 15 cm³ d'Elixir parégorique, et 15 cm³ d'eau distillée ; on agite, et on ajoute 15 cm³ d'éther sulfurique. On agite pendant 3 à 4 minutes, sans émulsionner, en retournant le tube avec précaution. On laisse reposer, et dès que les deux couches sont différenciées, on enlève avec une pipette l'éther surnageant. On ajoute de nouveau 15 cm³ d'éther et on renouvelle l'opération comme dans le premier cas. Le liquide doit être à ce moment bien limpide ; s'il persistait un trouble blanchâtre, on renouvelerait une troisième fois l'opération. On enlève l'éther aussi complètement que possible et on complète le volume du liquide aqueux exactement à 30 cm³ avec de l'eau distillée. On a un Elixir parégorique dilué de moitié. On fait un premier essai approché au bloc de Walpole, avec les proportions indiquées dans le schéma suivant :

DERRIÈRE

Gauche

Droite

tube C :

tube A :

10 cm³ d'elixir au 1/2

10 cm³ eau distillée

+ 1 cm³ eau distillée

+ 1 cm³ d'ammoniaque

DEVANT

tube D :

tube B :

0,25 cm³ de solution de morphine à 1 % (49)

10 cm³ élixir au 1/2

+ 1 cm³ eau oxygénée

+ 9,8 cm³ eau distillée

+ 1 cm³ ammoniaque

+ 1 cm³ eau oxygénée

+ 2 gouttes de réactif

+ 1 cm³ ammoniaque

+ 1 goutte de réactif

On agite, on laisse dégager l'oxygène et on compare. S'il y a lieu, on fait un deuxième essai, en remplaçant le tube B

(49) Solution titrée de morphine à 1 % préparée en faisant dissoudre 1 gr. 23 de chlorhydrate de morphine dans 100 cm³ d'eau distillée.

par 10 cm³ d'élixir au 1/2 et le tube D par un des tubes suivants :

0 cm ³ 30 de solution de morphine à 1 %	+ 9 cm ³ 7 d'eau, correspondant à 0 gr. 60 % de morphine
0 cm ³ 35 de solution de morphine à 1 %	+ 9 cm ³ 7 d'eau, correspondant à 0 gr. 70 % de morphine
0 cm ³ 40 de solution de morphine à 1 %	+ 9 cm ³ 6 d'eau, correspondant à 0 gr. 80 % de morphine

si c'est le tube de droite qui donne, lors du premier essai, la coloration la plus forte, et :

0 cm ³ 20 de solution de morphine à 1 %	+ 9 cm ³ 8 d'eau correspondant à 0 gr. 40 % de morphine
0 cm ³ 15 de solution de morphine à 1 %	+ 9 cm ³ 9 d'eau, correspondant à 0 gr. 30 % de morphine

si l'Elixir parégorique était primitivement le moins coloré.

On multipliera le résultat obtenu par 1,12, car l'alcool employé pour la préparation de ce produit est à 60°, comme pour la teinture. On sait en effet que l'Elixir titre 0 gr. 50 en poids de morphine et que pour faire ce dosage nous avons mesuré la teinture au lieu de la peser, il est donc nécessaire de faire une correction. »

— Le procédé de dosage de la morphine dans la teinture d'opium camphrée, adopté par la Pharmacopée britannique de 1932, n'est pas moins intéressant :

« Evaporer 10 cm³ de teinture à siccité, reprendre le résidu avec 5 cm³ d'eau de chaux, filtrer dans une ampoule à décantation, et laver le récipient et le filtre avec environ 10 cm³ d'eau de chaux. Mélanger le filtrat à deux reprises avec 10 cm³ d'éther, laver le mélange des solutions éthérées avec 5 cm³ d'eau de chaux, puis 5 cm³ d'eau et rejeter l'éther.

A l'ensemble des liqueurs alcalines, ajouter 0 gr. 15 de sulfate d'ammoniaque et une quantité d'eau suffisante pour obtenir 30 cm³, ajouter 30 cm³ d'alcool à 95° et 30 cm³ de chloroforme, agiter. Verser la couche inférieure dans une deuxième ampoule à décantation et la laver avec un mélange de 5 cm³ d'alcool à 95° et 10 cm³ d'eau.

Continuer l'extraction du liquide dans la première ampoule avec deux fois le mélange de 15 cm³ d'alcool à 95° et 30 cm³ de chloroforme, laver chaque solution alcool-chloroformique avec le même liquide que précédemment.

Evaporer à siccité le mélange des solutions alcool-chloroformiques, dissoudre le résidu dans 25 cm³ d'acide chlorhydrique normal et diluer avec de l'eau jusqu'à 250 cm³.

A 20 cm³ de cette solution, représentant 0,8 cm³ d'Elixir parégorique à analyser, ajouter 8 cm³ de solution de nitrite de sodium à 1 % et 12 cm³ d'ammoniaque à 10 %, une couleur brun-jaunâtre apparaît.

Déterminer le volume d'une solution à 0,002 gr. % de morphine anhydre dans l'acide chlorhydrique décimormal qui produise une coloration égale, quand on la traite de la même manière avec le nitrite de sodium et l'ammoniaque. »

— Un troisième procédé paraît devoir être décrit, celui de Sanchez, dont nous avons donné le principe. Il a déjà été adopté pour le dosage de la morphine dans l'Elixir parégorique, par MM. Vignoli et Delphaut, et paraît donner des résultats satisfaisants. La réaction chromatique est due aux propriétés réductrices de l'oxhydrile phénolique libre que possède la morphine ; pour cette raison, elle n'est pas produite par les autres alcaloïdes de l'opium.

L'auteur a indiqué sa technique pour le Laudanum de Sydenham, il est donc nécessaire d'apporter certaines modifications pour l'appliquer à notre teinture.

Tout d'abord, il est préférable d'utiliser comme formule du réactif de Wavelet, celle donnée par Denigès :

Dissoudre 140 gr. de carbonate de sodium et 20 gr. de phosphate disodique dans environ 500 cm³ d'eau ; ajouter 70 gr. d'acide molybdique récemment calciné et, lorsqu'il est dissous, ajouter 100 gr. d'acide azotique pur, compléter au litre avec de l'eau distillée et filtrer après un repos de 24 heures.

On doit également préparer une solution-type de morphine, base correspondant à 1 gr. pour 10.000, en faisant dissoudre 0 gr. 123 de chlorhydrate de morphine dans 1.000 cm³ d'eau.

La technique modifiée peut être exposée ainsi :

On évapore au bain-marie jusqu'à siccité, dans un petit cristalliseur 2 gr. d'Elixir parégorique exactement pesés (50).

(50) Cette prise d'essai correspond si la teinture est officinale, à 1 milligramme de morphine et au 0 gr. 10 de laudanum de la technique de Sanchez.

On verse 3 cm³ d'eau de chaux et on continue à chauffer pendant une minute, en agitant afin de dissoudre la morphine à l'état de morphinate de chaux. On refroidit et on filtre le liquide, au travers d'un papier de 5 cm. humecté, en recevant le filtrat dans l'extracteur (51). On lave trois fois le cristalliseur avec des proportions de 2 cm³ chacune. On les filtre à leur tour et on les ajoute au liquide primitif. On acidule avec 3 gouttes d'eau chlorhydrique à 5 %. On verse dans l'extracteur 10 cm³ d'un mélange de 8 volumes de chloroforme pour 2 volumes d'alcool isopropylique. On alcalinise avec 2 gouttes d'ammoniaque officinale et on agite pendant 10 minutes.

On attend que la couche inférieure, chloroformique, soit bien séparée, on la filtre et on la reçoit dans un autre cristalliseur. On verse 5 cm³ du solvant dans l'extracteur, on agite pendant une minute, on décante la couche chloroformique et, après l'avoir filtrée, on la réunit à la précédente. On évapore le solvant au bain-marie, en surveillant l'opération afin d'éviter les soubresauts.

Après siccité parfaite, on verse, au moyen d'une pipette jaugée, 10 cm³ de solution à 5 % d'acide chlorhydrique, on agite et on filtre. Ce filtrat, ou solution d'essai, contiendra la totalité de la morphine de 2 gr. d'Elixir parégorique.

On prépare une échelle colorimétrique avec 10 tubes à essai, en verre incolore, égaux et pareillement calibrés, numérotés de 1 à 10, en versant dans ces tubes 1, 2, 3, 4, cm³ respectivement, de la solution type de morphine, 1 cm³ de réactif de Wavelet. On attend 10 minutes, on agite et on dilue avec de l'eau distillée, jusqu'à ce que le volume soit le même dans les 10 tubes. On agite de nouveau, on ajoute enfin dans chacun d'eux 20 gouttes d'ammoniaque et on mélange. On obtient ainsi une échelle de tons bleus dont l'intensité proportionnelle à la quantité d'alcaloïde, atteint son maximum au bout d'une minute et persiste pendant un quart d'heure.

En même temps, on verse dans deux tubes, identiques aux précédents, 1 et 6 cm³ de la solution d'essai ; nous appellerons ces tubes A et B. On ajoute dans chacun d'eux 1 cm³ de réactif de Wavelet, on agite, on attend 10 minutes, on porte le volume avec de l'eau au même niveau que dans les tubes de

(51). Petite ampoule à décantation cylindrique.

l'échelle, on mélange, on verse 20 gouttes d'ammoniaque, on agite encore et on compare ces deux tubes avec ceux de l'échelle.

Trois cas peuvent se présenter :

- 1° Les tubes 1 et 6 coïncident avec les tubes A et B ;
- 2° Les tubes A et B sont d'une coloration plus intense que 1 et 6 ;
- 3° Leur coloration est moins intense.

Le premier cas indiquerait que la solution d'essai contient 0 gr. 0001 de morphine par centimètre cube, et, en conséquence, que l'Elixir parégorique contient 0 gr. 50 de morphine pour 1.000 gr.

Pour le deuxième cas, il faut rechercher dans l'échelle le tube qui coïncide avec le tube A et on pourra facilement calculer la quantité de morphine contenue dans 1.000 gr. de teinture.

Pour le troisième cas, enfin, on recherchera le tube de l'échelle qui coïncidera avec le tube B et, par une simple proportion encore, on établira le titre en morphine de l'Elixir parégorique.

— Après avoir expérimenté les trois procédés que nous venons d'exposer, nous avons adopté une méthode mixte qui s'en inspire directement.

En effet, nous avons obtenu des résultats de dosage plus constants et des comparaisons colorimétriques plus faciles, en séparant par l'éther le camphre et l'acide benzoïque que l'évaporation primitive n'enlève qu'en partie.

Cette méthode comprend trois temps principaux :

- 1° Préparation de la prise d'essai : évaporation de l'élixir, séparation et purification du complexe morphine et chaux ;
- 2° Extraction de la morphine par le mélange de solvants organiques en milieu ammoniacal ;
- 3° Mise en solution de la morphine et réaction colorée permettant le dosage..

Voici le protocole des manipulations :

I. — Dans une petite capsule de porcelaine à fond plat, on évapore au bain-marie bouillant 2 gr. exactement pesés d'Elixir parégorique.

La siccité ayant été rapidement obtenue, on reprend le résidu par 3 cm³ d'eau de chaux et on chauffe à 100° pendant une minute, en agitant de façon à faire passer l'alcaloïde à l'état de combinaison calcique.

Après refroidissement, on filtre à travers un petit papier humecté d'eau et on reçoit le filtrat dans une première ampoule à décantation (A) d'environ 50 cm³ de capacité. On lave à trois reprises le récipient avec 2 cm³ d'eau de chaux, on filtre sur le même papier et on ajoute ces solutions au liquide précédent.

On verse 10 cm³ d'éther dans l'ampoule (A), on agite pendant 5 minutes et on verse la couche inférieure dans une deuxième ampoule (B) identique à la première. On effectue dans l'ampoule (B) un nouveau lavage par 10 cm³ d'éther. On décante encore la solution calcique que l'on verse dans une troisième ampoule (C) d'une capacité un peu supérieure.

Dans chacune des ampoules A et B, on verse 5 cm³ d'eau de chaux, on agite et on joint ces solutions aqueuses au liquide de l'ampoule C. On recommence un lavage identique de la couche éthérée avec 5 cm³ d'eau distillée, que l'on verse dans l'ampoule C.

On peut rejeter l'éther contenu dans les deux ampoules.

II — On acidule le contenu de l'ampoule C par 6 gouttes d'acide chlorhydrique à 5 %, puis on verse 25 cm³ du mélange chloroforme-alcool isopropylique (52). On ajoute alors 3 gouttes d'ammoniaque officinale et on agite pendant 10 minutes.

Lorsque la couche inférieure est bien séparée, on la filtre et on la reçoit dans une capsule en porcelaine de 60 cm³ environ.

On verse à nouveau 10 cm³ du mélange de solvants organiques et 1 goutte d'ammoniaque dans l'ampoule C, on agite 2 minutes. Après décantation, on filtre et on réunit le liquide au contenu de la capsule précédente.

On évapore le solvant avec précaution, au bain-marie ne dépassant pas 70°, jusqu'à siccité parfaite.

III. — Sur le résidu, on verse 10 cm³ exactement mesu-

(52) Les réactifs sont identiques à ceux utilisés dans le procédé de Sanchez.

rés d'acide chlorhydrique à 5 %, on agite et on filtre. Cette solution renterme la totalité de la morphine contenue dans 2 gr. d'Elixir parégorique.

On peut alors appliquer rigoureusement le dosage colorimétrique de Sanchez, ou suivre cette variante qui est une simplification mais nécessite un colorimètre de Dubosq :

On mesure 5 cm³ de la solution titrée de morphine (ces 5 cm³ correspondent à 1 gr. de teinture) dans une cuve du colorimètre, et en même temps dans l'autre cuve 5 cm³ de la solution-type de morphine à 1 pour 10.000.

Dans les deux cuves, on ajoute 1 cm³ de réactif de Wavelet et on attend 10 minutes, après avoir agité. Puis on mélange à ces deux liquides 20 gouttes d'ammoniaque, et après une minute on peut comparer au colorimètre les colorations apparues (il est préférable d'interposer un écran jaune qui facilite la lecture) :

Si l'Elixir parégorique est préparé suivant les prescriptions de la convention internationale, les deux colorations coïncident, en effet :

5 cm³ de la solution-type, correspondant à 0 gr. 0005 de morphine, donnent une teinte égale avec la quantité de morphine contenue dans 1 gr. d'élixir, soit $\frac{0,5}{1000} = 0 \text{ gr. } 0005$.

La solution témoin correspond donc à un élixir contenant exactement 0 gr. 50 de morphine p. 1.000, on peut en regardant, par exemple, le témoin sous une hauteur de 20 divisions, écrire en appelant x la teneur en morphine recherchée et H

la hauteur sous laquelle on voit l'essai : $\frac{x}{0,5} = \frac{20}{H}$, ce qui

exprime que le rapport des concentrations est égal à l'inverse du rapport des épaisseurs de liquide traversées et ce qui donne en définitive :

$$x = \frac{10}{H}$$

Par ce dernier procédé nous avons obtenu, exception faite pour la teinture d'opium camphrée de la pharmacopée mexicaine, des chiffres extrêmement voisins de celui prescrit par la Convention de Bruxelles de 1902.

1) Nous sommes donc amenés à conclure :

1) Que les formules étrangères, malgré leur diversité apparente, répondent aux desiderata adoptés pour l'unification des préparations au point de vue de leur teneur en substances toxiques ;

2) Que la méthode de dosage employée permet d'évaluer d'une façon relativement précise la quantité de morphine contenue dans cette teinture composée.

Il est cependant nécessaire de mentionner la réserve faite par Astruc (53) au sujet des teintures d'opium obtenues par dissolution de l'extrait, qui, nous l'avons vu, peuvent être utilisées pour la préparation de l'Elixir parégorique : « Le titre en morphine de la teinture est plus ou moins déficitaire suivant l'origine de l'extrait employé, et la perte en morphine est plus importante si on emploie un extrait ramené au titre de 20 % par addition de sucre de lait : ce dernier précipite et entraîne avec lui une proportion notable de morphine » (54).

A ce propos nous devons enfin signaler que d'après les travaux de Jardillier (55) l'extrait d'opium n'est pas entièrement soluble dans l'alcool fort, par exemple l'alcool à 70° utilisé pour la préparation de la teinture d'opium des Codex français et espagnol. Pour éviter cet inconvénient entraînant une perte en morphine, on devrait utiliser l'alcool à 30°. Malgré cette réserve, nous avons pu constater que les Elixirs parégoriques préparés par dissolution d'un extrait d'opium (pharmacopées espagnole, portugaise, suisse) ne s'écartent pas sensiblement du titre international de 0 gr. 50 % de morphine.

Dosage des autres alcaloïdes de l'opium.

Il peut paraître intéressant de rechercher un dosage de ces alcaloïdes, dont l'activité est indiscutable, dans cette préparation, qui, lorsqu'elle est faite à partir de la poudre d'opium, doit contenir la totalité des principes actifs de cette drogue.

Les méthodes proposées pour ces recherches quantitatives sont assez nombreuses, cependant une difficulté apparaît

(53) Astruc. *Traité de Pharmacie Galénique*. Tome II, p. 1065 (Maloine, Paris 1935).

(54) Nous avons utilisé pour nos préparations un extrait d'opium titrant exactement 19,92 % de morphine.

(55) Jardillier. *Thèse doct. Pharmacie*, Nancy 1931.

au premier abord : c'est la très petite quantité d'alcaloïdes contenus dans l'Elixir parégorique du fait de la faible proportion d'opium utilisée.

C'est ainsi que le procédé de Barthe et Dufilho (56), par précipitation et pesée, ne paraît pas applicable à notre teinture. Parmi les procédés les plus récents, celui de Baggesgaard, Rasmussen et Reiners, déjà signalé pour le dosage de la morphine et basé sur une séparation de l'ensemble des autres alcaloïdes par le mélange éther-chloroforme en milieu sodique, ne peut être utilisé sur une mixture aussi complexe et aussi diluée que l'Elixir parégorique. La technique décrite par ces auteurs se retrouve dans la Pharmacopée française, édition 1937, à propos du dosage des mêmes substances dans l'extrait total d'opium. Tandis que ce protocole expérimental a été suivi (57) pour le dosage des alcaloïdes autres que la morphine dans le Laudanum de Sydenham et a donné des résultats intéressants, nous n'avons pu l'appliquer à nos préparations.

Par contre nous avons vérifié la possibilité d'utiliser la micro-méthode mercurimétrique de Jonescu, Marin et C. Ichim, que nous avons citée pour le dosage de la morphine et qui comporte les manipulations suivantes :

Dans un tube à centrifuger, on introduit 2 à 10 cm³ d'une solution contenant 1 à 3 centigrammes de substance à doser. On ajoute un excès de réactif de Walzer-Meyer (iodomercurate de potasse sans excès d'iodure de potassium), environ 5 à 10 cm³.

Le précipité d'iodomercurate d'alcaloïdes formé est ramassé par centrifugation et lavé à plusieurs reprises avec de l'eau acidulée à 10 % d'acide sulfurique. Il est ensuite détruit directement dans le tube à centrifuger par 10 à 15 cm³ d'un mélange à parties égales d'acides nitrique et sulfurique, et transvasé sans pertes, dans une fiole d'Erlenmeyer.

Par ébullition, on assure la destruction totale, le mercure étant transformé en sulfate mercurique. On ajoute avec précautions de l'eau distillée, pour porter le volume à environ

(56) Barthe et Dufilho. Dosage des alcaloïdes totaux de l'opium. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux 1925, n. 95.

(57) J. Delphaut. Recherches pharmacologiques sur le Laudanum de Sydenham, Thèse Pharmacien supérieur, Marseille, 1939.

100 cm³, et quelques gouttes d'une solution de permanganate de potasse à 2 %, jusqu'à coloration rose, dans le but de détruire les vapeurs nitreuses. On laisse tomber 10 à 12 gouttes d'une solution de nitroprussiate de sodium à 10 %, il se forme un trouble dû à la production de nitroprussiate de mercure. On peut enfin titrer avec une solution décimale de chlorure de sodium qu'on ajoute à l'aide d'une microburette, jusqu'à clarification complète de la liqueur.

Les auteurs ont établi que :

1 cm³ de chlorure de sodium N/10 correspond à 0 gr. 021 d'alcaloïdes totaux sous forme de chlorhydrate (morphine comprise).

Nous avons résolu la question de la prise d'essai, en nous inspirant de la technique de Magendie, de la façon suivante :

On mesure exactement 30 cm³ d'Elixir parégorique auquel on ajoute un égal volume d'eau dans une ampoule à décantation, on verse 30 cm³ d'éther, on agite 4 à 5 minutes sans émulsionner. Lorsque les deux couches sont différenciées, on sépare l'éther qui contient une partie du camphre, de l'acide benzoïque et de l'essence d'anis que l'on rejette et on recommence ce lavage à l'éther jusqu'à ce que la liqueur aqueuse soit limpide après décantation. Ce liquide est recueilli dans une capsule, l'ampoule lavée deux fois par une petite quantité d'eau que l'on ajoute au liquide précédent. On évapore ensuite au bain-marie jusqu'à 5 ou 6 cm³ environ et l'on verse dans un tube à centrifuger, qui recevra également 3 à 4 cm³ d'eau ayant servi au lavage de la capsule. On a ainsi une prise d'essai correspondant à 30 cm³ d'Elixir parégorique débarrassé des substances autres que les produits solubles de l'opium.

Cette méthode, qui donne d'excellents résultats lorsqu'elle est appliquée au dosage des alcaloïdes totaux dans des mélanges synthétisant les principes actifs de la drogue, ne peut fournir avec le peu de changements que nous lui avons apporté et en raison même de sa sensibilité, que des résultats dont la valeur absolue est critiquable et que nous ne retiendrons pas. Mais ils sont utiles au moins à titre comparatif. Nous avons en effet constaté que pour les formules préparées à partir de la poudre d'opium, la quantité d'alcaloïdes totaux, sous forme de chlorhydrates, exprimée en grammes, pour 1.000,

est toujours comprise entre 1,10 et 1,35. Elle est au contraire très inférieure et comprise entre 0,45 et 0,60 pour des élixirs préparés à partir de l'extrait d'opium. Ce qui est en conformité avec le fait que l'extrait contient fort peu de principes secondaires de l'opium (Goris et Chalmetta) (58).

Malgré tout l'intérêt de cette technique, il est donc difficile de déterminer avec précision le poids de ces divers alcaloïdes contenus dans l'Elixir parégorique. Il semble qu'il est encore plus délicat de doser l'un ou l'autre des plus abondants d'entre eux comme la narcotine. Le dosage classique de cette dernière par Van der Wielen (59) n'est guère possible qu'à partir de l'opium lui-même ou des préparations fortement opiacées. Il en est de même pour les séparations préconisées par Anneler (60, Annett et Bosc (61), Snessrey (62), dans les mélanges morphine, narcotine, papavérine, de la morphine par l'acétate de sodium, de la papavérine par le ferrocyanure de potassium, de la narcotine par la potasse en solution alcool-benzénique. D'autres protocoles expérimentaux ont été publiés ces dernières années et Kljatschkina (63) indique le détail, mais pour les mêmes raisons ils ne s'appliquent qu'à l'opium ou aux solutions d'alcaloïdes totaux.

Les méthodes chimiques paraissent donc insuffisantes pour préciser les quantités et ainsi pour définir l'activité possible des produits qui se trouvent en faible proportion dans une préparation aussi complexe qu'une formule galénique.

Nous ne donnons pas non plus de méthode destinée à doser l'essence d'anis, ou l'essence voisine, contenue dans l'Elixir parégorique, c'est qu'il existe en effet des moyens plus sûrs, en même temps que plus directs, pour déterminer la proportion de ces substances dont l'activité est associée à celle des principaux constituants de la préparation : ce sont les méthodes d'ordre pharmacodynamique exposées dans la troisième partie de cette étude.

(58) Goris et Chalmetta, Sur l'extrait d'opium, B. S. P., 1931, n. 465.

(59) Van der Wielen, Dosage de la morphine et de la codéine dans l'opium et les préparations galéniques d'opium, B. S. P., 1910, n. 59.

(60) Anneler, Arch. der Pharm., 1920, p. 130-137; d'après J. P. C., 1921, I, n. 292.

(61) Annett et Bosc, J. P. C., 1924.

(62) Snessrey, J. Khim. Chim. et Ind., 1931, 26, 377; d'après J. P. C., 1933, I, n. 216.

(63) Kljatschkina, Arch. der Pharm., 1933, 271, 558; d'après J. P. C., 1935, II, p. 31.

Les différents essais et les dosages que nous venons d'appliquer à ces diverses formules apparaissent donc comme nécessaires pour définir ce médicament, mais leur utilité est encore plus grande lorsqu'il est indispensable de contrôler si les quantités prescrites de ses constituants ont bien été introduites dans la préparation. Nous avons vu en effet que les essais physiques donnaient des résultats très variables suivant la composition des élixirs et nous avons pu constater que les dosages de camphre, d'acide benzoïque et surtout de morphine étaient possibles et relativement faciles à exécuter. Il serait d'autre part souhaitable que notre Codex, à l'exemple de certaines Pharmacopées étrangères, inscrivent à l'article Elixir parégorique, un ou plusieurs procédés permettant le contrôle de la préparation de ce médicament.

TROISIÈME PARTIE

Etude Pharmacodynamique

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Les Elixirs parégoriques que nous avons préparés et décrits dans les chapitres précédents ont été essayés au point de vue pharmacodynamique. Il nous a paru intéressant, en effet, de rechercher si, malgré la similitude de leurs composants, ils possédaient tous la même action ou une action physiologique voisine.

Comme l'avaient fait précédemment MM. Vignoli et Delphaut, pour les Elixirs parégoriques de la Pharmacopée française, nous avons recherché l'action de formes étrangères sur un organe isolé maintenu en survie dans un liquide nourricier, à savoir : l'intestin isolé de chien chloralosé dans le liquide de Tyrode. Les fragments d'intestin ont été prélevés sur des animaux qui, par ailleurs, pouvaient être utilisés à d'autres expériences.

Nous avons employé l'appareil qui sert aux dosages biologiques des préparations du lobe postérieur d'hypophyse, et dont nous empruntons la description à Mademoiselle Lévy (1) :

Cet appareil est construit sur le principe de l'appareil décrit par Penau et Simonnet (2).

« Cet appareil se compose essentiellement d'un thermostat chauffé au gaz et muni d'un régulateur dans lequel plongent deux éprouvettes jaugées dont la capacité est de 75 ou de 90 centimètres cubes (3). Celles-ci sont remplies d'une solution de Tyrode et destinées à recevoir les organes isolés. Ces éprouvettes communiquent, par des robinets situés à leur partie inférieure, avec un réservoir de liquide de Tyrode placé également dans le thermostat et maintenu à température constante. A la partie supérieure de chaque éprouvette au niveau du trait de jauge, affleure un siphon. Ce dispositif permet de renouveler complètement le liquide après une expérience et de laver l'éprouvette avec 4 ou 5 fois son volume de Tyrode s'écoulant de bas en haut d'une façon uniforme.

Un tube de verre creux, effilé et recourbé en crochet pénétrant

(1) J. Lévy, Essai et dosages biologiques des substances médicamenteuses, (Masson, Paris, 1930.)

(2) H. Penau et Simonnet, J. P. C., 2, 1925, 513.

H. Penau, H. Simonnet et L. Blanchard, L'Hypophyse. — Les Presses universitaires de France, 1929.

(3) Nous avons utilisé une seule éprouvette de 100 cm³ de capacité.

dans l'éprouvette, laisse passer bulle à bulle un courant d'air qui oxygène le liquide. L'organe dont on étudie les mouvements est fixé par son extrémité inférieure à ce tube et la résultante de ses mouvements est transmise par un fil de soie à un levier très léger que l'on équilibre au moyen d'un petit poids. Les mouvements sont ainsi amplifiés 4 ou 5 fois environ et enregistrés verticalement sur un papier enduit de noir de fumée, fixé sur un cylindre enregistreur (modèle Boulitte), tournant à une vitesse telle que 50 centimètres de papier se déplacent en 90 minutes. La température du thermostat est maintenue à 38° à l'aide d'un régulateur à gaz et ne varie pas de 1/10 de degré pendant toute la durée d'une expérience. On contrôle à chaque instant la température du bain à l'aide d'un thermomètre qui y est fixé à demeure.

La préparation de Tyrode doit être effectuée avec le plus grand soin ; l'eau est fraîchement distillée dans des appareils de verre, la pureté des sels employés est vérifiée ; le sel de calcium utilisé est pesé avec précision. La solution de Tyrode est préparée extemporanément comme suit. A 940 centimètres cubes d'eau distillée on ajoute 0,5 gr. de glucose ainsi que 50 centimètres cubes de la solution 1 et 10 centimètres cubes de la solution 2.

SOLUTION 1

Cchlorure de sodium pur	180 gr.
Cchlorure de potassium pur	8,4 gr.
Cchlorure de calcium granulé pur	2,4 gr.
Cchlorure de magnésium	0,10 gr.
Eau distillée q. s. pour	1.000 cm ³

SOLUTION 2

Bicarbonate de soude (4)	0,5 gr.
Eau distillée	10 cm ³

Nous avons pris comme test pharmacodynamique l'apparition du phénomène suivant : l'arrêt des mouvements spontanés de l'intestin, arrêt s'accompagnant généralement de la chute du tonus de l'organe. Il est en effet fréquent de constater que la même dose du même Elixir peut suivant le fragment d'intestin, provoquer des modifications différentes : diminution de l'amplitude des contractions s'accompagnant de la chute du tonus, ralentissement des mouvements qui deviennent moins amples sans modification du tonus, arrêt plus ou moins rapide après chute du tonus, arrêt transitoire et reprise des contractions, etc... Afin de diminuer le plus possible ces variations et ainsi les erreurs, nous n'avons tenu compte, pour comparer l'activité des Elixirs parégoriques, que des doses qui provoquent l'arrêt définitif des contractions.

Pour comparer l'activité de nos préparations d'une ma-

(4) Les solutions de bicarbonate de soude doivent être fraîchement préparées.

nière identique, nous avons établi le même protocole expérimental pour les diverses formules d'Elixir parégorique :

Les Elixirs ont été utilisés purs et ajoutés au liquide de Tyrode sur des fragments neufs d'intestin, c'est-à-dire que pour chaque dose expérimentée, nous avons employé un nouveau fragment. Nous avons, pour chaque préparation envisagée, procédé en administrant tout d'abord des doses faibles, puis progressivement des doses de plus en plus fortes, jusqu'à l'apparition du phénomène recherché.

Comme les formules des divers Elixirs parégoriques résultent de l'association de constituants variés, solubilisés dans l'alcool, il est logique de penser qu'une comparaison de leur activité sur l'intestin isolé de chien chloralosé ne peut se faire utilement qu'en recherchant séparément l'action de chaque constituant sur cet organe.

C'est cette étude que nous avons entreprise sous la direction de notre maître, le Professeur Mercier ; nous avons expérimenté des solutions alcooliques de camphre, d'essence d'anis, d'essence benzoïque, de poudre d'opium, d'extrait d'opium et aussi d'essence de badiane et d'essence de fenouil, qui entrent dans la constitution des Elixirs parégoriques de certaines Pharmacopées. Nous avons recherché l'effet produit par ces diverses préparations alcooliques, dont nous avons fait varier le titre, sur les contractions et le tonus de l'intestin isolé du chien chloralosé.

Pour la préparation de ces teintures ou solutés alcooliques, nous avons pris comme solvant l'alcool à 60°, qui est le titre alcoolique de l'Elixir parégorique de la Pharmacopée française et qui peut être considéré comme le titre alcoolique moyen des Elixirs parégoriques étrangers.

Dans nos diverses expériences nous ne nous sommes pas livrés à une étude approfondie de l'action de chaque drogue sur l'intestin isolé et nous n'avons pas recherché le seuil de cette action, nous avons simplement déterminé l'effet produit sur cet organe par une dose correspondante à celle existant dans les formules d'Elixirs parégoriques.

Comme toutes nos expériences ont été réalisées avec des solutions alcooliques et des teintures et que d'autre part nous n'avons qu'exceptionnellement dépassé la quantité de 1cc d'Elixir, ajouté au bain de Tyrode, nous avons tout d'abord vérifié qu'à cette concentration l'alcool est inefficace ; l'addi-

tion de 1cc d'alcool à 60° au liquide de Tyrode s'est en effet montrée inactive sur les contractions et le tonus de l'intestin du chien chloralosé.

Solutés alcooliques de camphre.

Nous avons vu, dans l'étude chimique des divers Elixirs parégoriques, que la quantité de camphre varie, suivant les Pharmacopées, de 2 à 10 pour 1.000. Nous avons préparé des solutions de camphre dans l'alcool à 60° à 2 pour 1.000, 5 pour 1.000 et 10 pour 1.000.

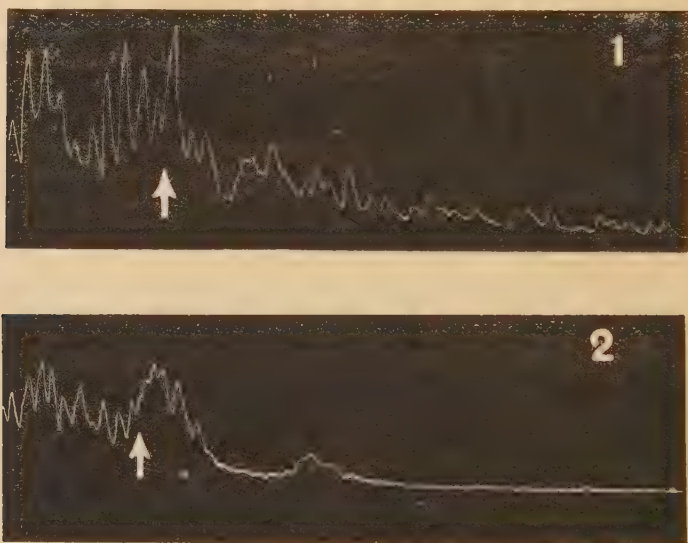


PLANCHE I

Action du soluté alcoolique de camphre sur l'intestin isolé du chien chloralosé :

Fig. 1. — Soluté à 2 pour 1.000.

Fig. 2. — Soluté à 5 pour 1.000.

Aux flèches addition de 1 cm³ de soluté à 100 cm³ de liquide de Tyrode.

(Tracés réduits de 1/10)

Le soluté de camphre à 2 pour 1.000, ajouté à la dose de 1cc au liquide de Tyrode (ce qui correspond à une concentration en camphre de 1 pour 50.000) produit l'arrêt des contractions de l'intestin isolé (voir fig. 1 et 2), arrêt assez lent à se produire.

Le soluté de camphre à 5 pour 1.000 (concentration 1 pour 20.000), provoque l'arrêt rapide des mouvements de l'intestin isolé. Enfin, le soluté à 10 pour 1.000 à la même dose, soit 1cc, produit l'arrêt brusque des contractions (concentration 1 pour 10.000).

Nous avons ainsi vérifié sur l'intestin isolé de chien chloralosé, les constatations faites par d'autres auteurs (1) de l'action sédative du camphre sur l'intestin isolé du lapin.

Cette action dépressive sur les contractions est d'autant plus marquée que la concentration du bain de Tyrode en camphre est plus élevée ; en recherchant le seuil de cette action, nous avons constaté qu'au titre de 1 pour 100.000, soit 1/2 cc du soluté à 2 pour 1.000, l'action dépressive fait parfois défaut ou se traduit seulement par une chute du tonus avec reprise plus ou moins tardive des mouvements.

Teinture d'essence d'anis.

Nous avons préparé une teinture d'essence d'anis à 5 pour 1.000, c'est en effet à ce titre que figure cette essence dans l'Elixir de la Pharmacopée française et dans les formules de nombreuses Pharmacopées ; seul l'Elixir finlandais en contient une quantité supérieure soit 10 pour 1.000.

L'essence d'anis en solution alcoolique à 5 pour 1.000 ajoutée à la dose de 1 cc (concentration en essence d'anis de 1 pour 20.000) produit des modifications du tonus et des mouvements de l'intestin isolé du chien chloralosé qui sont tout à fait caractéristiques : il y a la plupart du temps une augmentation plus ou moins marquée du tonus et de l'amplitude des contractions de l'organe, puis chute de tonus et arrêt des mouvements, arrêt qui survient plus ou moins rapidement (voir fig. 3).

Si on diminue la dose de teinture d'essence d'anis ajoutée au bain de Tyrode, soit 1/2cc (concentration en essence de 1 pour 40.000), on note des phénomènes semblables mais atténués, l'augmentation du tonus est peu marquée et la chute se produit lentement, de même que l'arrêt (voir fig. 4).

De ces expériences, on peut conclure que l'essence d'anis

(1) H. Busquet. C. R. Soc. Biol., 1930, t. 104, p. 869.

exerce sur l'intestin isolé du chien chloralosé une action d'abord stimulante puis dépressive ; dans certains fragments d'intestin, la première action semble l'emporter ; dans d'autres expériences, c'est l'effet sédatif qui prédomine.

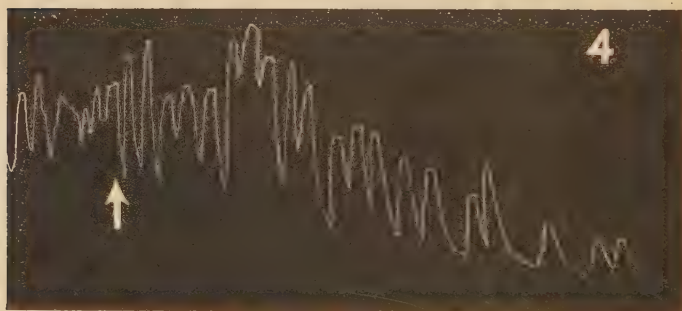
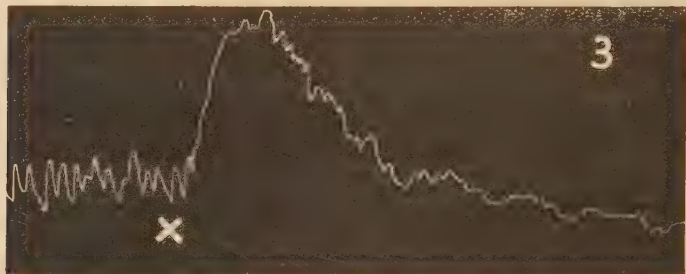


PLANCHE II

— Action du soluté alcoolique d'essence d'Anis à 5 pour 1000 sur l'intestin isolé de chien chloralosé :

Fig. 3. — A la croix addition de 1 cm³ au liquide de Tyrode.

Fig. 4. — A la flèche addition de 0 cm³ 5 au liquide de Tyrode.

(Tracés réduits de 1/4)

Teinture d'essence de badiane.

L'essence de badiane entre dans la composition de l'Elixir parégorique de la Pharmacopée suisse ; nous avons préparé une solution alcoolique de cette essence à 5 p. 1.000 et nous avons constaté que cette solution ajoutée au bain de Tyrode à la dose de 1cc (concentration en essence de badiane de 1 pour 20.000) produit l'arrêt des mouvements de l'intestin isolé au bout d'un certain temps de contact (voir fig. 5).

Teinture d'essence de fenouil.

Cette essence entre dans la composition de l'Elixir parégorique de la Pharmacopée japonaise. La teinture de cette essence de fenouil à 5 pour 1.000 n'exerce pas d'action nette sur les contractions et le tonus de l'intestin isolé du chien chloralosé lorsqu'on ajoute 1 cc de ce liquide au bain de Tyrode, on note seulement une légère diminution de l'amplitude des mouvements et parfois un arrêt très tardif (voir fig. 6).

Solution alcoolique d'acide benzoïque.

L'acide benzoïque est un constituant constant des divers Elixirs parégoriques, son titre est variable suivant les Pharmacopées, en France et dans la plupart des pays, la quantité renfermée par les Elixirs est de 5 pour 1.000, mais dans certains pays, Allemagne, Hollande, Japon, U.R.S.S., ce titre atteint 20 pour 1.000. Une solution alcoolique d'acide benzoïque à 5 pour 1.000 ajoutée au liquide de Tyrode en proportion de 1cc (soit une concentration de 1 pour 20.000) ne modifie que très peu les mouvements de l'intestin isolé, on note une légère diminution du nombre des contractions (voir fig. 7). Si on expérimente une solution alcoolique à 20 pour 1000, 1cc de cette solution (concentration 1 pour 5.000 en acide benzoïque) produit l'arrêt des contractions, arrêt survenant plus ou moins rapidement.

Teinture de poudre d'opium et teinture d'extrait d'opium.

Nous avons enfin recherché l'action de l'opium sur l'intestin isolé du chien chloralosé, soit qu'on l'utilise sous forme de poudre d'opium, comme c'est le cas dans la plupart des formules d'Elixir parégorique, soit sous forme d'extrait thébaïque.

Pour pouvoir effectuer une comparaison parfaite des deux préparations nous avons effectué deux teintures ayant le même titre en morphine, d'une part une teinture de poudre d'opium à 5 pour 1000, et d'autre part, une teinture d'extrait d'opium à 2,5 pour 1.000.

On aurait pu penser, suivant les données classiques, depuis les travaux de Macht, que des différences notables se manifestent.

teraient dans le comportement de ces deux préparations sur l'intestin isolé, la teinture d'extrait d'opium ne contenant en principe que de la morphine, à l'exclusion des autres alcaloï-

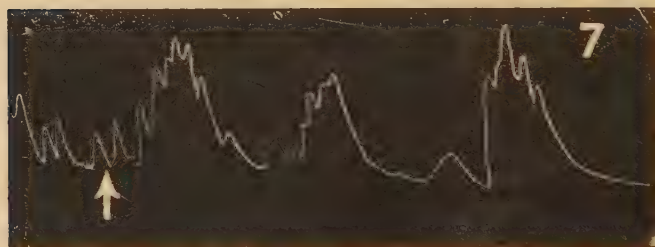
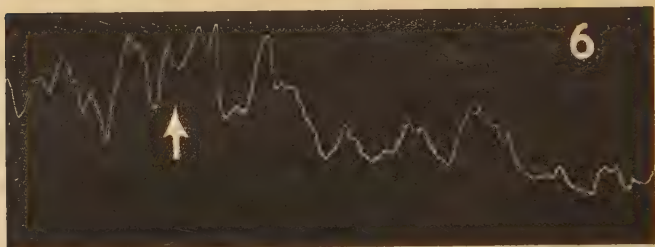
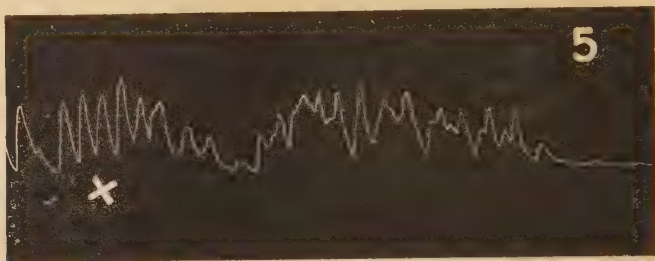


PLANCHE III

Fig. 5. — Action de la teinture d'essence de Badiane à 5 pour 1.000 sur l'intestin isolé de chien chloralosé.

Fig. 6. — Action de la teinture d'essence de Fenouil à 5 pour 1.000.

Fig. 7. — Action d'une solution alcoolique à 5 pour 1.000 d'acide benzoïque.

A la croix et aux flèches : additoin de 1 cm³ de ces préparations au liquide de Tyrode.

(Tracés réduits de 1/1)

des : papavérine narcotine, etc..., aurait dû manifester l'effet stimulant sur le tonus et les contractions de l'intestin isolé que Macht considère comme caractéristique de l'action des alca-

loïdes phénanthréniques de l'opium sur l'intestin isolé de lapin.
Au contraire la teinture de poudre d'opium par la présence

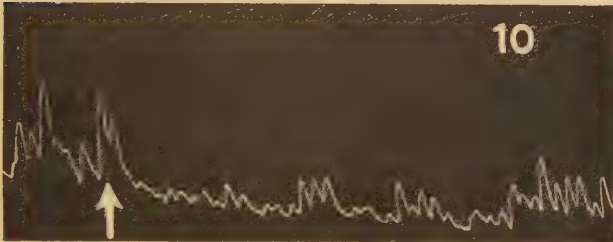
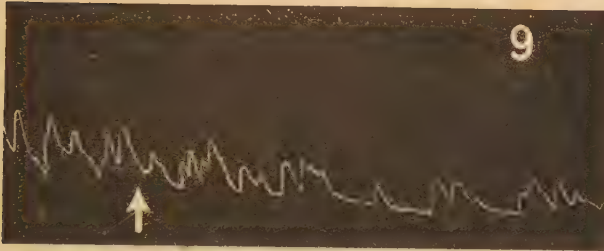
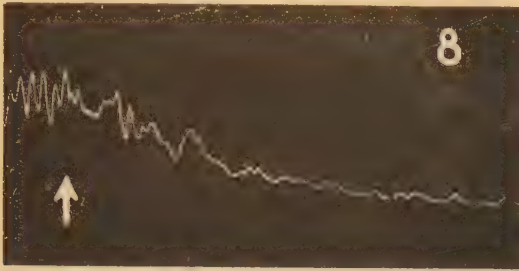


PLANCHE IV

— Action d'une solution alcoolique d'Extrait d'opium à 2,5 pour 1.000
sur l'intestin isolé de chien chloralosé :

A la flèche : Fig. 8 et 9, addition de 1 cm³ au liquide de Tyrode

A la flèche : Fig. 10, addition de 0 cm³, 5.

(Tracés réduits de 1/4)

des alcaloïdes isoquinoléiques devrait posséder une action
dépressive.

Il est juste de remarquer que l'influence exercée par les

alcaloïdes de l'opium sur l'intestin isolé, n'est pas toujours considérée telle que Macht la décrit. En effet, dans un mémoire relativement récent, O. Gaudin et Jeanne Lévy (1 et 2) indiquent que d'après leurs expériences sur l'intestin isolé de cobaye, tous les alcaloïdes de l'opium agissent identiquement en produisant une baisse du tonus de l'organe et la paralysie du péristaltisme. Ils précisent en outre que la morphine est le moins actif de tous, tandis que la narcotine est un des plus actifs.

Nos recherches ont confirmé les résultats obtenus par ces derniers auteurs. La teinture d'extrait d'opium à 2,5 pour 1.000 (soit 5 pour 1.000) en poudre quant à sa richesse en morphine manifeste une action sur l'intestin se traduisant par une diminution nette de l'amplitude des contractions aboutissant à l'arrêt de celles-ci, lorsqu'on l'ajoute à la dose de 1cc au liquide de Tyrode (voir fig. 8). Dans certains cas, et ceci illustre la diminution de l'activité sédatrice de la teinture d'extrait d'opium par rapport aux doses correspondantes en morphine de la teinture de poudre, la dose de 1cc de teinture d'extrait ne provoque qu'une diminution de l'amplitude des contractions (voir fig. 9). Cette action dépressive se manifeste encore si la quantité ajoutée est de 1/2cc, mais elle se traduit alors par la diminution seule de l'amplitude des contractions qui peuvent s'amplifier secondairement (voir fig. 10).

La teinture de poudre d'opium à 5 pour 1.000 produit des phénomènes comparables mais un peu plus intenses : 1/2cc provoque la chute du tonus avec parfois reprise des contractions (voir fig. 11) ; 3/4cc produisent la chute du tonus et l'arrêt (fig. 12) ; 1cc produit l'arrêt plus ou moins rapide (fig. 13).

Sur l'intestin isolé du chien chloralosé et aux dilutions auxquelles nous les avons employées, les deux teintures de poudre d'opium et d'extrait d'opium n'ont donc pas manifesté de différences sensibles quant à leur comportement, toutes les deux tendant à provoquer la chute du tonus, la diminution, puis l'arrêt des contractions de l'intestin.

(1) Gaudin O. Thèse doct. en Pharm. (Paris, 1930.).

(2) Lévy J. et Gaudin O. Dosage de la narcotine dans les mélanges morphine-narcotine et dans les préparations à base de poudre d'opium. B. S. P., 1930, p. 407-478.

Il résulte donc de nos recherches que tous les constituants de l'Elixir parégorique exercent une action de même ordre sur

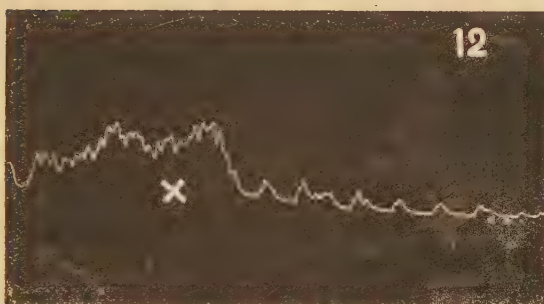
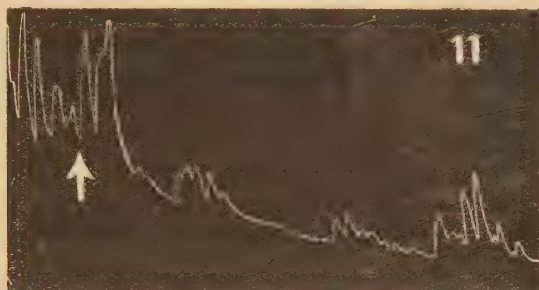


PLANCHE V

— Action d'une teinture de Poudre d'Opium à 5 pour 1.000 sur l'intestin isolé de chien chloralosé :

Fig. 11. — A la flèche, addition de 0, cm³, 5.

Fig. 12. — A la croix, addition de 0, cm³, 75.

Fig. 13. — A la croix, addition de 1 cm³.

(Tracés réduits de 1/4)

le tonus et les contractions de l'intestin isolé du chien chloralosé : action sédative aboutissant à l'arrêt des contractions, seule l'essence d'anis se comporte dans certains cas comme un stimulant, et encore cette action simulante fait-elle la plupart du temps et plus ou moins rapidement place à un effet dépresseur.

Nous avons alors réalisé deux par deux des associations des constituants précédents pour déterminer jusqu'à quel point des associations pouvaient potentialiser les effets de chaque drogue ; nous n'avons pas trouvé de potentialisation nette, il semble y avoir seulement action additive et la quantité de 1/2cc de ces divers mélanges provoque le plus souvent l'arrêt définitif des mouvements de l'intestin isolé du chien chloralosé.

Les constatations que nous avons faites par les recherches préliminaires que nous venons d'exposer nous ont incité à penser que l'activité des divers Elixirs parégoriques sur l'intestin isolé du chien chloralosé devait dépendre du titre et de la quantité des divers constituants entrant dans leur composition.

Nous avons donc recherché les effets produits par les Elixirs parégoriques des diverses Pharmacopées.

Nos essais sur l'Elixir parégorique français confirment dans leur ensemble les résultats déjà obtenus sur cette question par MM. Vignoli et Delphaut : à partir de la dose de 1cc ajoutée au bain de Tyrode, on note souvent la chute du tonus et la diminution du nombre et de l'amplitude des contractions ; une concentration plus forte en Elixir, obtenue avec 3/4 cc ou 1cc, accentue ces phénomènes et entraîne l'arrêt des mouvements, mais suivant les fragments d'intestin expérimentés, on note des différences notables dans les effets produits. souvent la chute du tonus s'accompagne d'une reprise des contractions avec augmentation marquée du tonus et arrêt final soit en contracture, soit le plus souvent en hypotonus, il se produit dans ces cas une action stimulante qui indique peut-être une prédominance de l'action de l'essence d'anis ou une sensibilité plus grande à cette action.

Cette variabilité dans l'action, nous la retrouvons avec les autres Elixirs parégoriques. Les tracés de la planche VI illustrent ces variations pour une même dose, soit 1cc, de trois Elixirs parégoriques des Pharmacopées : mexicaine, améri-

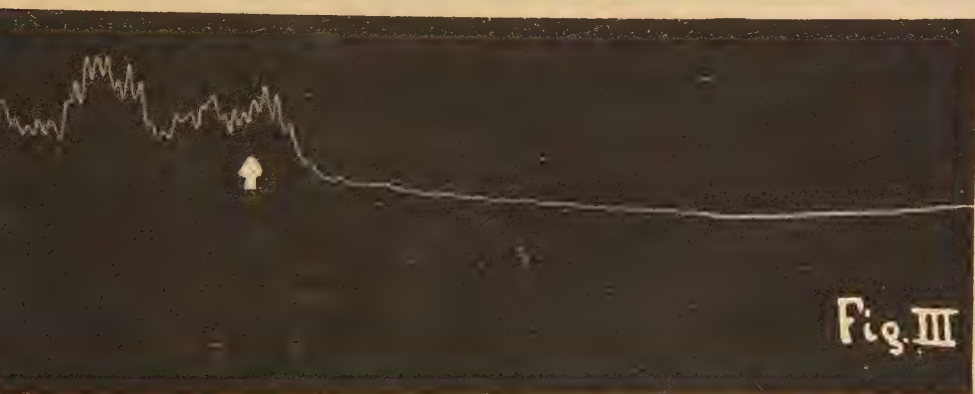
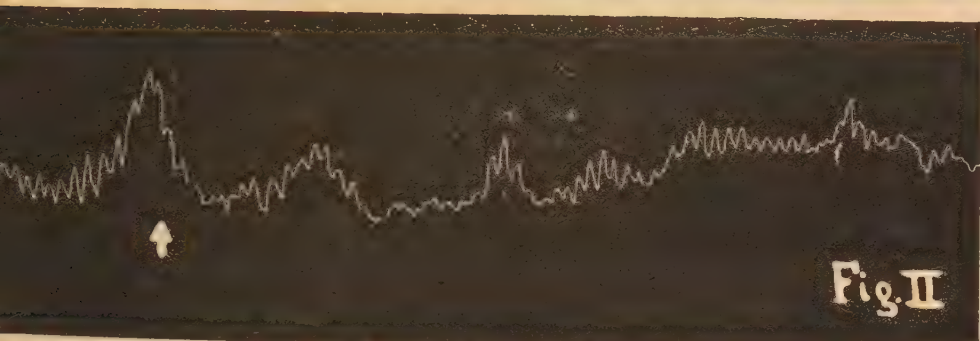
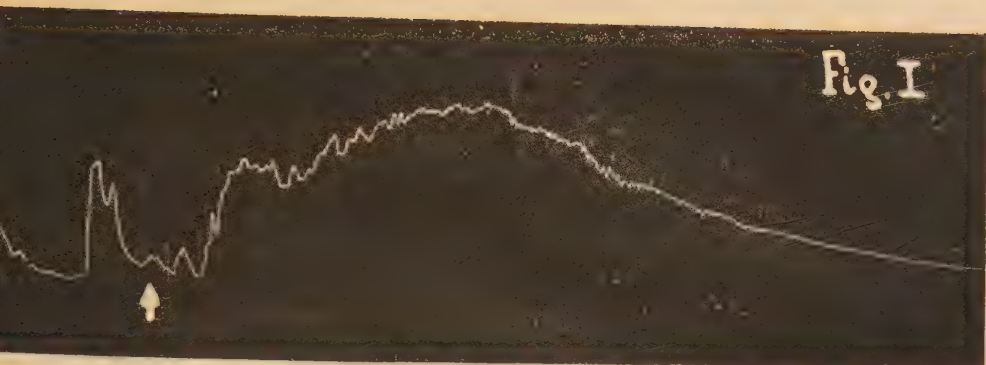


PLANCHE VI

— Action d'une même dose de préparations différentes sur l'intestin isolé de chien chloratosé.

A la flèche : addition à 200 cm³ du liquide nourricier de 1 cm³ d'Elixir Parégorique de :

Fig. I. — de la Pharmacopée mexicaine.

Fig. II. — de la Pharmacopée des Etats-Unis.

Fig. III. — de la Pharmacopée belge.

(Tracés réduits de 1/3)

caine (Etats-Unis) et belge. Il ne faudrait pas en conclure que ces trois Elixirs se comportent toujours ainsi et produisent les mêmes différences sur les contractions et le tonus de l'intestin

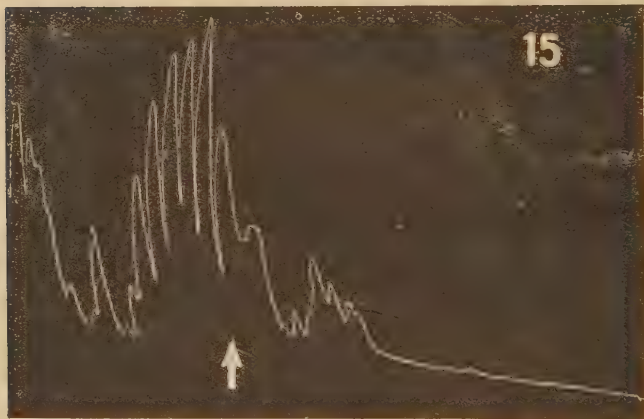
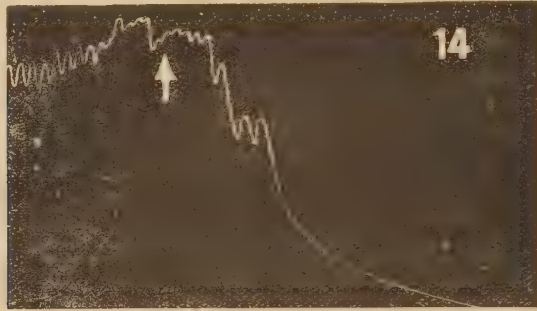


PLANCHE VII

- Action de l'Elixir Parégorique de la Pharmacopée mexicaine sur l'intestin isolé de chien chloralosé :

A la flèche: Fig. 14, addition de 0 cm³, 5.

A la flèche: Fig. 15, addition de 0 cm³, 25

(Tracés réduits de 1/1)

isolé du chien chloralosé, c'est ainsi que l'Elixir parégorique mexicain à la dose de 1/2cc provoque le plus souvent la chute brusque du tonus et l'arrêt des mouvements (fig. 14), cette chute du tonus précédant l'arrêt peut même survenir avec une quantité d'Elixir mexicain de 1/4cc (fig. 15).

D'une manière générale, nous avons constaté que l'action dépressive produite par les Elixirs parégoriques sur les mouvements de l'intestin isolé du chien chloralosé, est fonction de la richesse de ces Elixirs en principes actifs. Les plus actifs sont les plus riches en opium, comme l'Elixir parégorique mexicain, ou les plus riches en camphre et en acide benzoïque : Elixirs allemands (voir planche VIII), hollandais (voir

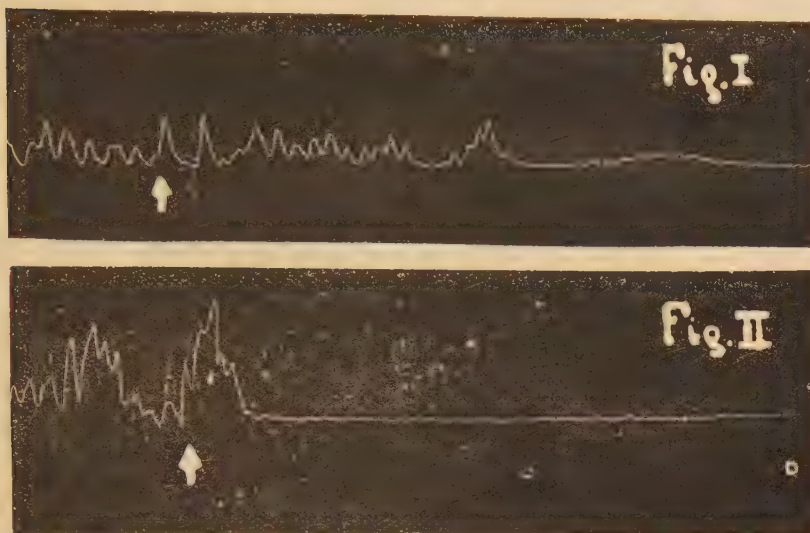


PLANCHE VIII

— Action de l'Elixir Parégorique de la Pharmacopée allemande sur l'intestin isolé de chien chloralosé.

A la flèche :

Fig. I. — Addition de $1/2$ cm³.

Fig. II. .. Addition de 1 cm³

de cette préparation à 200 cm³ de liquide de Tyrode.

(Tracés réduits de $1/3$)

fig. 16), japonais. Le camphre nous apparaît comme un élément particulièrement important ; sa présence renforce incontestablement l'action de l'opium sur l'intestin, et les Elixirs qui contiennent 10 pour 1.000 de camphre voient leur seuil d'activité abaissé, ce seuil étant de $1/2$ cc dans la majorité des expériences (nous entendons par seuil d'activité la quantité qui

produit la chute du tonus et l'arrêt des contractions de l'intestin).

Il nous paraît donc difficile de tirer des conclusions précises de ces expériences pharmacodynamiques. Il ne saurait s'agir d'un dosage biologique des Elixirs parégoriques, car les résultats bien qu'assez constants sont imparfaits. On doit faire intervenir non seulement la complexité de cette formule galénique, mais encore les interactions de ses constituants sur un

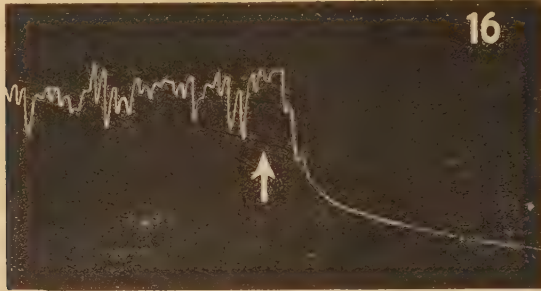


Fig. 16

— Action de l'Elixir Parégorique de la Pharmacopée hollandaise sur l'intestin isolé de chien chloralosé. A la flèche : addition de 0 cm³, 5.

(Tracés réduits de 1/4)

organe aussi sensible que l'intestin isolé. Nous avons vu en effet, que si la majorité des éléments des Elixirs parégoriques provoquent une baisse du tonus et un ralentissement pouvant aller jusqu'à l'arrêt des mouvements de l'intestin isolé, nous devons tenir compte des produits qui entraînent une potentialisation ou une inhibition de ces phénomènes intestinaux.

On peut simplement dire d'une façon générale que la formule de l'Elixir parégorique, même avec ses variantes suivant les Pharmacopées et bien que conçue empiriquement, réalise une synergie sédative sur l'intestin, dont nos recherches donnent une démonstration expérimentale.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

De l'étude qui précède et des résultats que nous avons obtenus, nous pouvons, à notre avis, mettre en lumière un certain nombre de faits :

1) La formule de l'Elixir parégorique, après avoir longtemps été indécise, s'est fixée dans tous les pays qui adoptent ce médicaments sur cinq constituants : l'opium, le camphre, l'acide benzoïque, une essence à base d'anéthol et l'alcool.

2) La proportion de ces produits dans la préparation est presque toujours variable dans de faibles limites, d'une pharmacopée à l'autre, et seul, le titre en morphine est fixé par une convention internationale.

3) Nous avons pu identifier ces diverses préparations, en apparence très voisines, par la mesure de constantes physiques.

4) Nous avons retrouvé la dose des éléments qui entrent dans la composition de ces Elixirs par des analyses relativement simples. Pour la morphine en particulier, nous avons recherché, en nous inspirant des nombreuses méthodes connues, une technique qui paraît convenir facilement à ce dosage.

5) Nos expériences pharmacodynamiques ont montré que tous les constituants des Elixirs parégoriques exercent des effets synergiques sur les contractions et le tonus de l'intestin isolé du chien chloralosé : baisse du tonus, diminution de l'amplitude, puis arrêt des mouvements, seule l'essence d'anis exerce un effet stimulant, précédant l'arrêt des contractions.

6) Dans ces conditions l'activité des diverses formules d'Elixirs parégoriques sur l'intestin isolé est, jusqu'à certains points, fonction de la proportion des divers constituants qu'elles renferment. Nos expériences soulignent l'importance de la teneur en camphre dont l'effet dépresseur sur l'intestin est particulièrement marqué.

7) Ces expériences ont enfin prouvé que, bien que conçue empiriquement, la formule de l'Elixir parégorique même avec

ses variantes suivant les pays, réalise une synergie dont l'effet dépresseur sur les mouvements de l'intestion est expérimentalement démontré.

A la suite des recherches expérimentales que nous avons poursuivies, nous nous sommes demandé s'il y aurait intérêt à proposer une normalisation de la formule de l'Elixir parégorique dans les diverses Pharmacopées :

toutes les préparations s'étant montrées d'une activité comparable, nous pensions qu'il n'y a pas lieu de le proposer. Il ne faut pas nous dissimuler aussi que l'Elixir parégorique est un remède anodin et cette uniformisation de ses constituants ne correspond pas à une nécessité absolue.

Lu et approuvé
Le Président de Thèse :
F. MERCIER.

Vu et approuvé
Le Doyen :
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 13 Février 1941

P. le Recteur :
Le Doyen Délégué,
B. RAYNAUD

Index Bibliographique

1. ANNELER M.-E. — Sur une nouvelle méthode de dosage des alcaloïdes, tels que la narcotine et la papavérine, dans les préparations opiacées du type Pantopon. — *Archiv. der Pharm.* CCLVIII ; p. 130-137, 2, 1920, d'après J. P. C., 1921, I, p. 292.
2. ANNETT et BOSC. — Le dosage de la narcotine et de la papavérine dans l'opium. — J. P. C., 1924, I, p. 24.
3. ASTRUC. — *Traité de Pharmacie Galénique*. — Tome II, p. 1065. — Maloine, Paris, 1935.
4. BAGGESGAARD, RASMUSSEN, JACKEROTT, JESPERSEN. — Le dosage de la morphine dans l'opium par le procédé à la chaux. — *Pharm. Act. Helv.*, 1936, II, 307-322, d'après J. P. C., 1938, II, p. 83.
5. BAGGESGAARD, RASMUSSEN, REINERS. — Détermination de la morphine dans des mélanges de certains autres alcaloïdes de l'opium. — *Dansk. Tidskrift for Farmaci*, V, p. 21, 1931, d'après J. P. C., 1933, I, p. 577.
— Dosage de la morphine. — *Dansk Tid. Farm.*, 1935, 9, p. 229, d'après *Quarterly Journ. of Pharm. and Pharmacology*, 1936, 9, p. 312.
6. BAMFORD F. — La réaction Denigès-Olivier pour la morphine. — *Analyst.*, 1931, 56, 586-589, *Chim. et Ind.*, 1932, 27, 547, d'après J. P. C., 1933, I, p. 384.
7. BARTHE et DUFILHO. — Dosage des alcaloïdes totaux de l'opium — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1925, p. 95.
8. BAUMGARTEN. — Sur l'extraction de la morphine de l'opium par la méthode à la chaux. — *Arch. d. Pharm.*, 1933, 271, 216-217, d'après J. P. C., 1934, II, p. 264.
9. BONHOURE M. — A propos du dosage de la morphine dans l'opium, d'après la méthode de la Pharmacopée française. — J. P. C., 1929, p. 442. — Thèse doct. pharm. Lyon, 1929.
10. BRINDLE H. — Dosage de faibles quantités de morphine. — *Pharm. Journ.*, 1927, 119, 608, d'après *Chem. Abstr.*, 1928, 22, 2033, et J. P. C., 1930, I, p. 21.
11. BUSQUET H. — C. R. Soc. Biol., 1930, 104, p. 869-872.
12. CARLES. — L'Elixir Parégorique. — J. P. C., 1892, 26, p. 450.
13. CHARTIER J. — Analyse de l'Elixir Parégorique du Codex 1908. — J. P. C., 1926, p. 362.
14. COLLARD E. — L'opium et les préparations opiacées dans les différentes Pharmacopées. — Thèse doct. Pharm., Montpellier, 1913.
15. — DEBOURDEAUX. — Dosage de la morphine dans l'opium et les préparations opiacées. — B. S. P., 1910, p. 382 ; J. P. C., 1911, 4, p. 13, 65, 105.
— Sur l'opium et ses préparations. — J. P. C., 1926, 3, p. 10.
16. DELPHAUT J. — Recherches pharmacologiques sur le Laudanum de Sydenham. — Thèse pharm. sup. Marseille, 1939.
17. DENIGES. — Réaction oxycatalytique de la morphine. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1910.
18. *Dispensatorium regium et electorale Borusso-brandenburgicum* — Erfordia, 1758.
19. DOMERGUE A. — Les teintures alcooliques de la Pharmacopée française. — Thèse pharm. sup., Paris, 1892, p. 25, 26, 189.
20. DORVAULT. — *L'Officine*, Paris, édit. 1870, édit. 1928.
21. EDER R. et WACKERLIN E. — *Quarterly Journ. of Pharm. and Pharmacology*, 1937, 10, p. 684, d'après B. S. P., 1938, p. 193-200.

J. P. C. = Journal de Pharmacie et de Chimie.

B. S. P. = Bulletin des Sciences Pharmacologiques.

22. FÉE. — Code Pharmaceutique, Paris, 1826.
23. GAUDIN O. — Etude des alcaloïdes de l'opium sur l'intestin isolé de cobaye. — Thèse doct. pharm., Paris, 1930.
24. GEORGES. — Dosage colorimétrique de la morphine. — *Analyst.*, 1906, 31, 265, d'après J. P. C., 1930, I, p. 21.
25. GEORGES et GASCARD. — Procédé colorimétrique de dosage de la morphine en Toxicologie. — J. P. C., 1906, I, p. 513.
26. GORIS et CHALMETTA. — Sur l'extrait d'opium. — B. S. P., 1931, p. 465.
27. GORIS et FOURMODT. — Aperçus critiques sur le dosage de la morphine dans l'opium par le procédé à la chaux. — B. S. P., 1932, p. 337.
28. HEIDNSCHKA et FAUL. — Méthode pour la détermination quantitative de très petites quantités de morphine par voie colorimétrique. — *Arch. d. pharm.*, d'après J. P. C., 1918, et J. P. C., 1920, 22, p. 32.
29. HENRY et GUIBOURG. — Pharmacopée raisonnée. — Paris, 1828.
30. HOFMAN et POPOVICI. — Une nouvelle méthode colorimétrique pour le dosage de petites quantités de morphine. — J. pharm. Soc. Japan, 1937, 56, 74-76; d'après J. P. C., 1938, I, p. 84.
31. IONESCU MATIN et C. ICHIM. — Le dosage des alcaloïdes de l'opium et de leurs dérivés par la méthode mercurimétrique. — J. P. C., 1937, II, p. 49. — J. P. C., 1924, 4, 533. — C. R. VI^e Congrès Chim. industr., 1926. — *Ann. Scient. Univ. Iassy*, 1926. — J. P. C. : 1927, 6, 258 ; 1929, 9, 570 ; 1931, 13, 12 ; 1931, 14, 54. — *Bull. Soc. Chim. France*, 1934, 1, 10, 1379.
32. JARDILLIER. — Contribution à l'étude de l'opium et des préparations opiacées du Codex. — Thèse doct. pharm., Nancy, 1931.
33. KAELLSTROEM. — Dosage de la morphine dans les spécialités pharmaceutiques. — *Svensk farm. Tids.*, 35, p. 485, 1931 ; d'après J. P. C., 1933, I, p. 166.
34. KILMER. — Some old — time medicines — *Amer. Journ. of Pharmacy*, 1918, 90, p. 415-419.
35. KLJATSCHKINA. — Sur l'analyse de l'opium. Dosage des 6 alcaloïdes principaux. — *Arch. d. Pharm.*, 1933, 271, 558, d'après J. P. C., 1931, II, p. 34.
36. KLJATSCHKINA et STUBER. — Sur le dosage de la morphine dans l'opium. — *Arch. d. Pharm.*, 1930, 268, 209, d'après J. P. C., 1931, II, p. 483.
— Une nouvelle méthode de dosage de la morphine surtout pour les petites quantités. — *Arch. d. Pharm.*, 1933, 271, 217, d'après J. P. C., 1934, II, p. 264.
37. LAURENCE. — Dosage de la morphine, procédé applicable au dosage des tablettes ou pilules. — J. P. C., 1930, I, p. 336.
38. LAURENCE et LABARRÉ. — Dosage de la morphine dans l'opium et ses préparations. — J. P. C., 1935, I, p. 366.
39. LAUTENSCHLAGER. — La diazo-réaction de la morphine. — *Chemical Abstracts*, d'après J. P. C., 1920, 21, p. 40.
40. LECLÈRE. — Note sur le dosage de la morphine. — J. P. C., 1913, 7, 521.
41. LÉGER E. — Sur le dosage de la morphine par le procédé à la chaux. — B. S. P., 1934, p. 65 et 385.
— A la recherche d'un procédé de dosage de la morphine dans l'opium. — B. S. P., 1937, p. 214 et 366. — B. S. P., 1938, p. 193.
42. LÉMERY N. — *Pharmacopée Universelle*, Paris, 1697 et 5^e édition, Paris, 1763.

43. LESTRA, JOURDAIN et VAN MOORLEGHEM. — Opium officinal et préparations opiacées. — B. S. P., 1936, p. 630.
44. LÉVY J. — Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses. — Masson, Paris, 1930.
45. LÉVY J. et GAUDIN O. — Dosage de la narcotine dans les mélanges morphine-narcotine. — B. S. P., 1930, p. 407-478.
46. MAGENDIE. — Procédé pratique et rapide de dosage de la morphine dans les préparations du Codex. — Bull. Soc. Pharm., Bordeaux, 1927, p. 157. — Thèse doct. pharm., Bordeaux, 1927.
47. MANNICH. — Une nouvelle méthode de dosage de la morphine, en particulier dans l'opium. — Archiv. d. Pharm., 1935, 273, 97, 199 ; d'après J. P. C., 1937, II, p. 368.
48. MANSEAU. — Sur les formules de médicaments à base d'opium inscrites au nouveau Codex. — Bull. Soc. Pharm., Bordeaux, 1909, 49, p. 168.
49. New Pharmacopoeia of the Royal College of Physicians, 1788.
50. PENEAU H. et SIMONNET H. — J. P. C., 1925, 2, p. 513.
51. PENEAU, SIMONNET et L. BLANCHARD. — L'Hipophyse. — Les Presses universitaires de France, 1929.
52. PORTES et LANGLOIS. — Nouveau procédé pour le dosage rapide de l'opium. — J. P. C., 1881, 4, p. 460.
53. RATH et WISCHO. — Pharmazentischer Monatsheften, 1932.
54. REINERS F. — Etude critique des dosages de morphine. — Archiv. d. Pharm., 1931, 269, p. 509.
55. RUSTING N. — Sur le dosage de la morphine dans l'opium. — Ark. Pharm. U. B. D. Pharm. Ges., 1932, 270, 323 ; d'après J. P. C., 1933, I, p. 339 et B. S. P., 1937, p. 366.
56. SANCHEZ J. — Microdosage colorimétrique des sels de morphine. — Ann. Farm. Bioquímica, 1930, I, p. 37, d'après J. P. C., 1931, II, p. 130.
— Microdosage colorimétrique de la morphine dans l'opium et ses préparations : teinture et Ladanum de Sydenham, et dans le sirop de chlorhydrate de morphine. — J. P. C., 1935, I, p. 366.
57. SCHULEK. — Ber. Ung. Pharm. Ges., 6, 1930, p. 497, d'après J. P. C., 1933, I, p. 166.
58. SNESSREY. — Méthode volumétrique de dosage de la narcotine et d'autres composés contenant un groupement de lactone. — Chim. et Ind., 1931, 26, 377, d'après J. P. C., 1933, I, p. 216.
59. STEVENS. — The international standardisation of opium and its preparations. — Pharmaceutical Journal, 1923, II, p. 110.
60. SWEDIAUR F. — Pharmacopoeia medici pratici universalis. — Paris, 1803.
61. TRIFON UGARTE. — Nouvelle méthode, pratique et rapide, pour le dosage de la morphine dans les opiums et quelques préparations opiacées. — J. P. C., 1921, I, p. 129.
62. VAN DER WIELEN. — Dosage de la morphine et de la codéine dans l'opium et les préparations galéniques de l'opium. — B. S. P., 1910, p. 59.
63. VAN ITALLIE. — Quaterly Journ. of Pharm. and Pharmacology, 1934, 7, I, p. 122, d'après Pharm. Weckbl., 1934, 71, p. 4 et B. S. P., 1934, p. 385.
64. VIGNOLI L. et DELPHAUT J. — Notes sur les Elixirs Parégoriques de la Pharmacopée française. — B. S. P., 1939, p. 160-167.
66. YVON. — Les préparations opiacées, d'après les décisions de l'assoc., 1936, 25, p. 402, d'après B. S. P., 1937, p. 366.
66. YHON. — Les préparations opiacées, d'après les décisions de la Conférence de Bruxelles. — J. P. C., 1907, 26, p. 337.

Table des Matières



Introduction	p.	13
--------------------	----	----

PREMIERE PARTIE

Historique	p.	17
------------------	----	----

DEUXIEME PARTIE

Essais physiques	p.	31
------------------------	----	----

Dosages :

I — de l'acide benzoïque et du camphre.....	p.	34
---	----	----

II — de la morphine :

Généralités	p.	35
-------------------	----	----

Procédés applicables à l'élixir parégorique..	p.	44
---	----	----

III — des autres alcaloïdes	p.	52
-----------------------------------	----	----

TROISIEME PARTIE

Etude pharmacodynamique	p.	59
-------------------------------	----	----

Conclusions générales.....	p.	75
----------------------------	----	----

Index bibliographique	p.	77
-----------------------------	----	----



